



# ACTUALITES PHARMACUETIQUES



Volume 54, Issue 551, Pages 1-64  
(**Décembre 2015**)

 [LEMONDEDESPHARMACIENS](http://LEMONDEDESPHARMACIENS)

 [LEMONDEDESPHARMACIENS](http://LEMONDEDESPHARMACIENS)

 [#LemondedesPharm](https://twitter.com/LemondedesPharm)

## Des effets indésirables du progrès



**Sylvie JUVIN**  
Pharmacien  
25 rue de la Paix,  
94300 Vincennes, France

**D**ans les années 1980, lors de la dispensation de l'ordonnance, il fallait collecter les médicaments dans les tiroirs. Les spécialités n'étaient pas aussi nombreuses qu'aujourd'hui et le téléphone était filaire. Il servait à passer la commande au grossiste qui arrivait quelques heures plus tard. Puis, l'innovation technologique s'est accélérée : le téléphone a perdu son fil et l'informatique s'est glissée partout.

En amont de la chaîne du médicament, dans les laboratoires pharmaceutiques, l'informatique a permis de travailler en flux tendus, en même temps que le nombre de spécialités s'accroissait de façon exponentielle (apparition des génériques, multiplication des dosages, etc.) et que les entreprises, de plus en plus fusionnées et internationales, s'adressaient à un marché mondialisé.

À l'officine, l'automate achemine désormais les médicaments de l'ordonnance au comptoir et les produits manquants peuvent être commandés directement à tout instant sur internet. En théorie... En pratique, des dizaines de médicaments vendus quotidiennement sont touchés par une pénurie, pour d'obscures raisons de difficultés d'approvisionnement, de quota, etc. C'est alors qu'il faut s'emparer du téléphone qui, faute d'être relié à un fil, s'est égaré malicieusement dans un quelconque recoin de la pharmacie. Mais voilà, les répondeurs ont remplacé les cohortes d'opératrices téléphoniques. Après dix minutes de notes musicales ou de message en boucle, il vous est expliqué pour la énième fois de la journée que le médicament est indisponible jusqu'à une date inconnue. Opération qu'il faut retenter à chaque patient présentant la même demande et qui refuse de quitter le comptoir tant qu'il n'a pas constaté par lui-même que vous aviez effectivement fait le maximum pour l'approvisionner.

Où est le progrès dans tout cela ? En comptant dix minutes perdues, quatre fois par jour en moyenne et par pharmacie, de nombreuses heures sont gaspillées quotidiennement dans les officines. Un temps précieux qui ne peut être dévolu au conseil pharmaceutique, au suivi de l'observance ou à tout autre échange avec le patient, pour lesquels notre valeur ajoutée est sans commune mesure. ▀

Adresse e-mail :  
sylvie.juvin@gmail.com  
(S. Juvin).

Déclaration de liens d'intérêts  
L'auteur déclare ne pas avoir  
de liens d'intérêts.



Édité par Elsevier Masson SAS Société par actions simplifiée à associé unique, au capital social de 47 275 384 euros ● RCS Nanterre 542 037 031

Siège social : 62, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux ● Actionnaire unique : Elsevier Holding France SAS ● Standard : 01 71 16 55 00 ● Tél. : composer le 01 71 16 suivi des quatre chiffres de votre correspondant

## Rédacteur en chef et président du comité de rédaction

**Jacques Buxeraud**, Professeur des Universités, Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 87025 Limoges, France  
jacques.buxeraud@unilim.fr

## Rédacteur en chef adjoint

**Sébastien Faure**, Professeur des Universités, Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, 49045 Angers, France

## Comité scientifique

• François-André Allaert, Professeur, Chaire d'évaluation des allégations de Santé & Cén Nutriment, 21000 Dijon, France

• Francis Comby, Maître de conférences des Universités, Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 87025 Limoges, France

• Marianne Le Reste, Docteur en Pharmacie, Conseiller scientifique en odontologie, 75002 Paris, France

• Annelise Lobstein, Professeur des universités, Laboratoire de pharmacognosie et biologie végétale, Faculté de pharmacie de Strasbourg, Strasbourg, France

• Jean-Michel Mrozovski, Président du Comité de valorisation de l'acte officiel (CVAO), Ivry-sur-Seine, France

• Brigitte Vennat, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Université d'Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France

• Jean-Jacques Zambrowski, Docteur en médecine, Professeur associé, Université René Descartes-Paris V, Consultant en stratégies et économie de la santé, 75006 Paris, France

## Comité de rédaction

• Caroline Battu, Pharmacien, 83000 Toulon, France

• Gérard Beylot, Docteur en Pharmacie, 75015 Paris, France

• Stéphane Berthélémy, Docteur en Pharmacie, 17420 Saint-Palais-sur-Mer, France

• Vice-président chargé de la communication de l'Association nationale des étudiants en pharmacie de France, 75008 Paris, France

• Pascal Coudert, Professeur des Universités, Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 63000 Clermont-Ferrand, France

• Françoise Couic-Marinié, Docteur en Pharmacie, 87350 Panazol, France

• Yannick Frullani, Docteur en Pharmacie, 33000 Bordeaux, France

• Sylvie Juvin, Pharmacien, 94300 Vincennes, France

• Yves Michiels, Docteur en Pharmacie, Maître de conférences associé, Faculté de Pharmacie, 21079 Dijon, France

• François Pillon, Pharmacologue, 21000 Dijon, France

Président et directeur  
de la publication  
Daniel Rodriguez

Directrice des revues  
professionnelles  
Yasmina Ouharzoune  
> y.ouharzoune@elsevier.com

Rédactrice en chef  
Elisa Derrien [54 51]  
> e.derrien@elsevier.com

Première secrétaire de rédaction  
Marie Rainjard [50 42]  
> m.rainjard@elsevier.com

Secrétaire de rédaction  
Servane Olry [50 48]  
> s.olry@elsevier.com

Assistante de la rédaction  
Virginie Riou [54 53]  
> v.riou@elsevier.com  
Fax : 01 71 16 51 59 / 51 81  
E-mail : actupharm@elsevier.com

Responsable de production éditoriale  
Sophie Levert [54 58]  
> s.levert@elsevier.com

Publicité  
Jean-Marie Pinson  
Directeur des ventes  
> j.pinson@elsevier.com  
Tél. : 01 71 16 53 10

Nicolas Zarjevski  
> n.zarjevski@elsevier.com  
Tél. : 01 71 16 51 38  
Fax : 01 71 16 51 51

Coordination trafic publicité  
Brigitte Delort [53 01]  
> b.delort@elsevier.com  
Petites annonces  
Fabienne Philippe  
> f.philippe@elsevier.com  
Tél. : 01 71 16 51 30. Fax : 01 71 16 51 51

Responsable marketing  
Sonia Tadjdet [53 60]  
> s.tadjdet@elsevier.com

Abonnements  
Tél. : (33) 01 71 16 55 99  
Fax : (33) 01 71 16 55 77  
> http://em-consulte.com/infos  
Pour tout changement d'adresse,  
prière de joindre l'étiquette  
d'expédition.

Actualités pharmaceutiques  
(10 n°/an + 4 carnets de formation)

• Abonnements individuels  
Particuliers : 231 €  
• Étudiants (sur justificatif) : 107 €  
• Abonnements institutionnels  
France : 286 € / UE + Suisse : 363 €  
Reste du monde : 363 €  
• Prix de vente au numéro : 31 €

Imprimé par : Jouve  
53101 Mayenne.

Commission paritaire :  
n° 1017 T 81121

ISSN : 0515-3700

Dépôt légal : à parution

Cette publication et son contenu sont protégés par le copyright de Elsevier Masson SAS, et les dispositions suivantes s'appliquent à leur utilisation :

## Reproduction de contenus

Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, saisie dans un système de sauvegarde, ou transmise sous quelque forme que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable de l'éditeur.

Les simples photocopies d'articles isolés sont autorisées pour un usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur et le paiement de redevances sont obligatoires pour toutes les autres photocopies, y compris les copies multiples ou

systématiques, les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de publicité, la revente ou toute autre forme de distribution de documents. Des tarifs spéciaux sont disponibles pour les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des photocopies à des fins non commerciales d'enseignement. Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires et payer les redevances correspondantes auprès du Centre français d'exploitation du droit de la copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, France).

## Supports dérivés

Les abonnés sont autorisés à effectuer des copies des tables des matières, ou à établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un usage interne à l'intérieur de leurs

institutions. L'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution. L'autorisation de l'éditeur est requise pour tous autres travaux dérivés, y compris les compilations et les traductions.

## Responsabilité

La rédaction se réserve le droit de refuser toute insertion, sans avoir à justifier sa décision. Les propos publiés n'engagent que leurs auteurs. Tous droits de reprographie à des fins de vente, de location, de publicité ou de promotion réservés à l'éditeur.

La responsabilité de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou

autre, ou de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie. Bien que toutes les publicités insérées dans cette revue soient supposées être en conformité avec les standards éthiques et médicaux, l'insertion de publicités dans ce journal ne constitue aucune garantie ou reconnaissance de qualité ou de la valeur d'un produit ou des déclarations faites par le producteur de celui-ci à propos de ce produit.

## Indexation

Revue indexée sur Science Direct, Scopus

Entretien avec François Chast

## Pour son nouveau président, le Cespharm ne doit pas passer à côté des évolutions des modes de communication

Récemment, le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm) a un nouveau président en la personne du professeur François Chast. Ce dernier livre à *Actualités pharmaceutiques* son regard sur l'institution et ses projets pour la faire grandir et s'adapter au monde d'aujourd'hui.

**Actualités pharmaceutiques :** Quel a été votre parcours et quelles ont été vos différentes expériences ?

**François Chast :** En tant que pharmacien des hôpitaux, j'ai exercé dans trois centres hospitaliers parisiens : Bicêtre, l'Hôtel-Dieu, puis Cochin, dans le cadre du regroupement des hôpitaux universitaires Paris Centre. J'y ai développé divers types d'activités comme la pharmacocinétique ou la toxicologie et, plus récemment, la pharmacie clinique. Par ailleurs, je me suis passionné pour l'histoire de la pharmacie et plus particulièrement pour celle de la découverte des médicaments. Pour moi, l'étude des circonstances de l'innovation constitue une grande source d'enseignements.

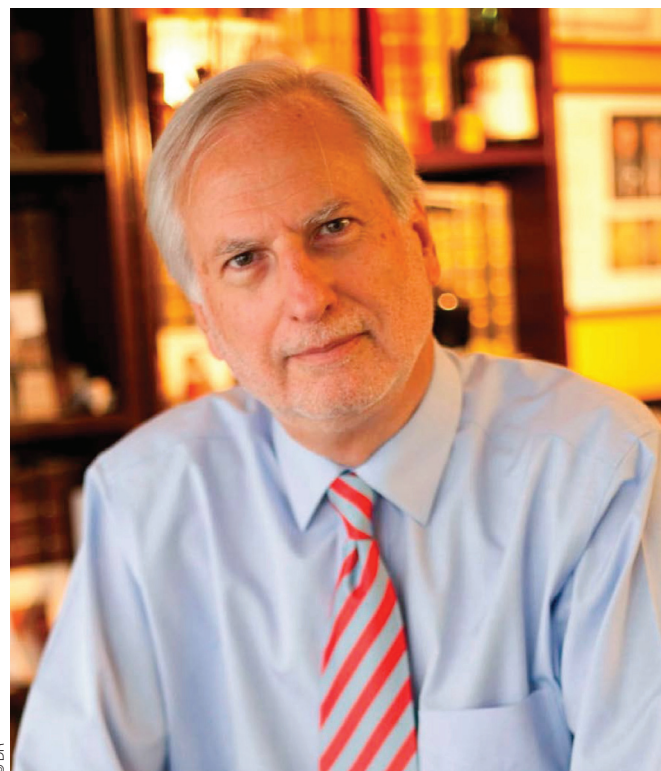
**AP :** Vous avez récemment accédé à la présidence du Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm). Quelles ont été vos motivations pour accepter cette fonction ?

**FC :** Pendant une période assez longue de ma vie, j'ai défendu, en tant que militant syndical, les intérêts de la pharmacie hospitalière. En 1996, mon entrée à l'Académie nationale de pharmacie m'a permis de bénéficier d'une vision très transversale du rôle des différents acteurs pharmaceutiques. Cette approche m'a conduit à militer pour une meilleure harmonie entre

soignants et patients et pour le développement d'un "bon usage du métier de pharmacien" afin de mieux répondre aux attentes de nos malades. Avec cette orientation, en même temps plus sociale et plus scientifique de la profession, je me suis naturellement rapproché du Cespharm, à la présidence duquel j'ai été porté au début de l'été 2015. Prendre la suite du professeur Claude Dreux est, pour moi, un défi difficile tant il a été un président actif et efficace. Je vais néanmoins essayer d'assurer cette succession avec ambition.

**AP :** Quel regard portez-vous sur le Cespharm aujourd'hui ?

**FC :** Très tôt – puisque le Cespharm est une institution ancienne avec ses 56 ans d'existence –, l'Ordre national des pharmaciens s'est intéressé à tout ce qui pouvait contribuer à l'amélioration de la qualité de l'exercice professionnel, ce qui est d'autant plus pertinent que l'organisation de l'Ordre repose sur un formidable maillage territorial. C'est ainsi que le Cespharm est aujourd'hui un outil de promotion d'actions de santé publique au service des pharmaciens. À chaque étape de la vie, on a besoin d'un pharmacien : allaitement maternel, vaccination, contraception, pathologies chroniques (asthme, diabète, hypertension artérielle, etc.). Le Cespharm a donc toujours des messages de santé publique



à véhiculer et je porte évidemment un regard attentif sur cet outil très précieux que nous voulons développer et moderniser.

**AP :** Quelles orientations souhaitez-vous donner au Cespharm au cours de votre présidence ?

**FC :** Je souhaite que dans 20 ans, le Cespharm soit devenu un Institut de recherche sur les interactions entre la pharmacie et la santé publique. Les grands problèmes de santé publique sont autant de priorités pour le comité. C'est là une source inépuisable de travail, d'autant que le pharmacien est certainement le professionnel de santé dont le mode d'exercice évoluera le plus dans le futur. Ainsi, la mission du Cespharm, pour accompagner ces évolutions, ne fera-t-elle que croître et embellir.

**AP :** Quelle place comptez-vous donner aux nouvelles technologies ?

**FC :** Nous souhaitons que les outils connectés et l'électronique remplacent une partie des documents "papier". C'est pour cela que le Cespharm souhaite développer une application pour smartphone/tablette qui permettra d'accéder à des informations et à ses services de manière interactive. Nous avons le projet de développer des applications pour supports électroniques qui permettront d'améliorer l'observance, d'accompagner les personnes prenant une contraception ou un traitement chronique, d'assurer le suivi des vaccinations, de donner des conseils hygiéno-diététiques, bref de contribuer au bon usage du médicament et de mieux informer sur la santé.



Nous ne devons pas passer à côté des évolutions majeures des modes de communication.

**AP :** Vous citez la vaccination, mais comment redonner confiance dans ce domaine, y compris aux pharmaciens d'officine afin qu'ils en assurent la promotion ?

**FC :** En matière de vaccination, je suis optimiste, même si cela fait 150 ans que des ligues anti-vaccinales développent des messages d'opposition. J'ai eu le privilège de faire récemment une présentation à l'Académie sur la vaccination comme facteur du lien social [1]. Clairement, il y a aujourd'hui un combat à mener contre la désinformation et nous ne pouvons le mener que si nous obtenons de tous les partenaires une transparence totale de l'information, notamment en termes de iatrogénie de certains vaccins (cas de narcolepsie observés avec le vaccin contre la grippe H1N1 par exemple). Rien n'est pire que le manque de transparence car les gens ont l'impression d'être trompés. Des effets indésirables sont certainement observés chez des personnes vaccinées, mais sont-ils associés au vaccin ? Les myofasciites à macrophages sont-elles liées à l'aluminium ? Nous n'en savons rien ! Ne balayons pas d'un revers de la main ce qui est vécu comme un drame par certaines familles, mais essayons de promouvoir un comportement scientifique et responsable permettant d'évaluer les bénéfices et les risques de ces médicaments en matière de santé publique. Réalisons qu'il y a un siècle, en France, plusieurs dizaines de milliers de décès dus à la diphtérie étaient dénombrés chaque année, alors que ces cas sont fort heureusement devenus "exotiques" de nos jours. Il pourrait en être de même pour des maladies plus fréquentes telles



Campagne de sensibilisation aux gestes barrières relayée par le Cespharm à l'automne 2015.

que la rougeole qui a pu être éradiquée en Australie. Encore une fois, je pense vraiment que la vaccination est emblématique de la recherche médicale et scientifique, mais nous devons gérer avec responsabilité l'ensemble des questions que se pose le public.

**AP :** Vous avez déclaré récemment la nécessité d'interdire les médicaments dangereux. Lesquels le sont selon vous ?

**FC :** Nous sommes, en tant que professionnels de santé, très impliqués dans la qualité des médicaments mis à la disposition des prescripteurs et des patients. Ils constituent un des progrès majeurs réalisés en médecine ces dernières décennies : mise au point des anti-infectieux, des agents psychoactifs, des thérapies ciblées ou des biothérapies dans les domaines de l'immunologie, des cancers, de la rhumatologie, etc. Aujourd'hui, savoir que des médicaments inutiles et dangereux sont sur le marché me paraît contradictoire avec les immenses progrès

mis à l'actif de la recherche. Notre profession s'honorait de contribuer au tri indispensable pour que les médicaments inutiles comme ceux dont le rapport bénéfice-risque est défavorable soient retirés du marché sans attendre de nouveaux scandales. Faisons en sorte que le médicament, produit de haute technologie, soit aussi un produit d'excellence et ne soit pas dévalorisé par un nombre

marginal de spécialités qui n'ont plus leur place dans la pharmacopée du XXI<sup>e</sup> siècle.

**AP :** Comment voyez-vous l'évolution de la pharmacie clinique ?

**FC :** La pharmacie clinique est un outil mis en œuvre quotidiennement à l'hôpital et nos alliés les plus fidèles sont les médecins car ils reconnaissent les atouts que cela représente pour la qualité des soins. Ainsi ai-je pu développer des unités pharmaceutiques décentralisées (animées par des pharmaciens, avec l'aide de préparateurs en pharmacie et d'étudiants en pharmacie en 5<sup>e</sup> année hospitalo-universitaire) dans les unités de soins de mon groupe hospitalier. Elles ont pour rôle de recueillir la prescription médicale, puis d'en effectuer l'analyse pharmaceutique afin de la valider et ce, préalablement à une dispensation nominative et journalière des médicaments. Le bilan médicamenteux à l'admission permet également de faire un point sur l'ensemble des traitements,

y compris l'automédication. Je dois souligner que l'arrivée du dossier pharmaceutique (DP) dans les antennes de pharmacie, aux urgences et à la consultation d'anesthésie a été très pertinente. La gestion de l'ordonnance de sortie est en revanche plus difficile à effectuer du fait de la brièveté de la durée des séjours à l'hôpital. Nous devons maintenant développer la pharmacie clinique en interagissant avec le pharmacien d'officine. De même, de nombreux programmes d'éducation thérapeutique du patient (infection par le virus de l'immunodéficience humaine, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, diabète, hémophilie, etc.) impliquent désormais des pharmaciens. En ville, les contraintes économiques font que le développement de la pharmacie clinique est plus complexe. Pourtant, à l'avenir, les pharmaciens ne seront plus seulement dispensateurs de médicaments mais, de plus en plus, des éducateurs en santé. Les pharmaciens hospitaliers ont la chance de travailler "en équipes" et en proximité des médecins et des malades, alors que les officinaux sont plus souvent isolés et confrontés à des problématiques de rentabilité. Un avenir davantage centré sur la rémunération d'actes pharmaceutiques que sur la rémunération de l'ordonnance serait vraisemblablement bénéfique à la qualité de l'exercice professionnel. ▶

Propos recueillis par  
Sébastien FAURE

Professeur des Universités  
sebastien.faure@univ-angers.fr

Pour en savoir plus  
www.cespharm.fr

#### Référence

[1] Chast F. La vaccination, créatrice de lien social. 6 février 2015.  
www.acadpharm.org

Congrès national des pharmaciens

## La profession doit s'engager activement pour « prescrire l'avenir »



© Fotolia.com/Dietvalther

Dans un contexte économique tendu, les pharmaciens entendent poursuivre leur marche vers une reconnaissance pleine et entière en tant que professionnels de santé. Ils l'ont rappelé à l'occasion de leur 68<sup>e</sup> Congrès national, organisé par la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF), l'Association de pharmacie rurale (APR) et l'association de formation continue UTIP, les 17 et 18 octobre derniers, à Reims (51).

La FSPF demande un plan d'urgence pour la pharmacie, fortement impactée par les

baisses de prix, qui comporterait des mesures d'allègement de la trésorerie des officines en difficulté pour restaurer la confiance des organismes financiers, le passage à un honoraire d'1 € par boîte, l'application de l'honoraire "ordonnance complexe" aux ordon-

nances destinées aux patients en affection longue durée (ALD) et des mesures de revitalisation des officines, notamment de proximité. Les pouvoirs publics l'entendront-ils ?

Le directeur de l'Assurance maladie, Nicolas Revel, veut, pour sa part, redynamiser la substitution générique pour viser un taux de 85 % (contre 83 %) et envisage une action sur la prescription et en direction des assurés.

L'APR suggère, quant à elle, des mesures d'aide aux officines rurales de proximité très fragilisées par la baisse du prix

du médicament, qui représente 80 % de leur chiffre d'affaires. Pour maintenir le maillage territorial, elle propose : un fonds solidaire de péréquation professionnelle, un honoraire spécifique de la ruralité, la priorité aux rachats-fermeture, la facilitation fiscale des regroupements et une loi de protection de la ruralité. Le thème du congrès était "Prescrire l'avenir" et le syndicat appelle ses confrères à participer activement à l'évolution de leur métier, dans la droite ligne de l'instauration d'honoraires et des entretiens pharmaceutiques. Le développement du lien ville-hôpital est un exemple de cette implication ; plusieurs expérimentations en ce sens sont menées en différents points du territoire, à l'instar de l'Union régionale des professionnels de santé (URPS) du Nord-Pas-de-Calais qui lance une carte de coordination. Il en va de même du travail sur l'interprofessionnalité ou de l'engagement dans l'observance et le suivi des patients chroniques.

Les congressistes ont reçu, de la part de Jean Debeaupuis, directeur général de l'Offre de soins, l'assurance du soutien – bienvenu – du ministère sur quatre sujets définis comme "clés" : le monopole officinal du médicament, l'ouverture du capital des officines limitée aux pharmaciens adjoints (à hauteur de 10 %), le maillage territorial et les règles d'installation, ainsi que la formation professionnelle continue.

Pour Philippe Gaertner, président de la FSPF, l'avenir de la profession « est dans l'ambulatoire, l'accompagnement du patient et l'interprofessionnalité ; mais il faut des outils de coordination ». Il souhaite le redémarrage de la négociation de l'accord-cadre interprofessionnel (ACIP) pour aller « vers un accord de prise en charge pour un parcours de soins construit » et appelle les pharmaciens à « faire aux pouvoirs publics des propositions dans [leurs] champs de compétence ».

Alain NOËL  
anoel75@hotmail.com

### La Sécurité sociale célébrée

La Sécurité sociale a fêté ses 70 ans. Un anniversaire qui, pour Marisol Touraine, qui s'exprimait lors du Colloque national d'anniversaire, était « à la fois celui d'une conquête mais aussi d'une vision ». La ministre de la Santé a par ailleurs souligné que si la Sécurité sociale est efficace, « elle doit être toujours interrogée, réformée, repensée ».

À cette occasion, la Poste a édité un timbre à l'effigie d'Ambroise Croizat, ministre du Travail du général de Gaulle, et de Pierre Laroque, haut fonctionnaire, les fondateurs de la "Sécu".

E.D.

Académie nationale de pharmacie

## Une offre diagnostique diversifiée pour un meilleur dépistage du VIH

Le dépistage est un élément essentiel de la lutte contre le sida. Au niveau individuel, il permet aux personnes séropositives de bénéficier au plus tôt de traitements antirétroviraux plus efficaces et mieux tolérés. Au niveau collectif, il participe à enrayer l'épidémie de sida dans le cadre de la stratégie de prévention combinée qui consiste à identifier et traiter toutes les personnes infectées pour réduire la progression du virus. Pour l'Académie nationale de pharmacie, l'autotest de dépistage du virus de l'immunodéficience

humaine (Advih) disponible en officine représente un complément à l'offre existante, qui n'est donc plus limitée aux structures de santé, susceptible de convaincre les personnes encore rétives à se faire dépister. L'Académie recommande, entre autres : d'adresser des messages ciblés afin d'augmenter le niveau du dépistage dans les groupes exposés ; d'encourager l'utilisation des nouveaux autotests et de faciliter leur diffusion auprès des personnes à risque, en n'omettant pas de leur proposer un accompagnement

de qualité ; de mobiliser tous les acteurs de santé, notamment les pharmaciens dans le cadre de leurs nouvelles missions ; de lever les freins à l'utilisation du test rapide (dont la prise en charge par l'assurance maladie) dans tous les contextes ; d'améliorer la coordination territoriale.

Élisa DERRIEN

### Source

Communiqué de l'Académie nationale de pharmacie du 21 octobre 2015.

### Pour en savoir plus

Beylot G. Délivrance des autotests de dépistage du VIH en officine. Act Pharm. 2015 ;551(Suppl4):1-5.

## Thérapeutique

## De nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'acné

La Société française de dermatologie (SFD) a publié des recommandations labellisées par la Haute Autorité de Santé (HAS), en remplacement des précédentes qui dataient de 2007, concernant la prise en charge de l'acné, maladie qui touche 80 % des adolescents [1]. Cette réactualisation était nécessaire face à la suspicion qui entourait certains traitements utilisés : le lien suspecté entre la prise d'isotrétinoïne et l'augmentation des suicides, ainsi qu'entre la prise de la pilule Diane 35® et la hausse du risque thromboembolique notamment. Selon les recommandations 2015, la prise en charge doit s'envisager si l'acné est sévère et/ou qu'il existe un risque de cicatrices et, quel que soit le degré de sévérité clinique, si l'acné a un retentissement psychosocial sur la personne, si elle porte atteinte à sa qualité de vie

ou si elle interfère dans sa relation avec les autres. Pour une acné légère à moyenne, une crème ou un gel à base de peroxyde de benzoyle ou rétinoïdes est indiqué. En cas d'acné moyenne, un antibiotique (doxycycline ou lymécycline par voie orale) peut être prescrit en complément « selon les cas ». Quant au traitement par isotrétinoïne, il doit être réservé aux acnés sévères et très sévères et avec un risque cicatriciel. Son usage étant proscrit pendant la grossesse, un test de grossesse négatif doit impérativement être fourni avant chaque prescription et renouvelé chaque mois pendant la durée du traitement et cinq semaines après. De même, bien que l'augmentation du risque psychiatrique n'a été qu'« *exceptionnellement suspectée dans des cas individuels* », sa prescription impose la recherche d'éventuels

antécédents et un interrogatoire approfondi du patient. Un contraceptif à base de lévonorgestrel en première intention et de norgestimate en seconde intention doit être privilégié chez une femme présentant de l'acné. Enfin, l'utilisation d'un anti-acnéique présentant des propriétés contraceptives (Diane 35®) reste envisageable, en concertation avec le gynécologue, mais uniquement en cas d'échec des traitements topiques bien suivis et en tenant compte notamment du risque thromboembolique individuel.

Moins d'un patient sur deux suivrait correctement son traitement. Aussi est-il recommandé au prescripteur de tenir compte des préférences individuelles pour prévenir une mauvaise observance. ▶

E.D.

## Référence

[1] [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

## Qui sont les personnes qui ne se font pas vacciner ?

Malgré des campagnes régulières d'incitation, de nombreux pays se heurtent à une non-compliance de plus en plus forte à la vaccination. Des chercheurs ont étudié le profil des personnes qui ne se vaccinent pas<sup>1</sup>. Quatre profils ont été déterminés : les indifférents ne se sentent pas menacés par les maladies infectieuses et, en conséquence, n'adoptent pas de mesure préventive ; les attentistes sont convaincus des bienfaits de la vaccination, mais ne franchissent pas le cap (difficulté d'accès aux soins, manque de temps...) ; les méfiants refusent la vaccination estimant qu'il y a un risque potentiel ; les dubitatifs mesurent les arguments en faveur et en défaveur de la vaccination et, dans le doute, s'abstiennent. À partir de ces quatre profils, des campagnes ciblées peuvent être engagées mais il revient surtout aux professionnels de santé de convaincre.

Valérie LEQUIEN

<sup>1</sup> Betsch C, Böhm R, Chapman GB. Using Behavioral Insights to Increase Vaccination Policy Effectiveness. Policy Insights from the Behavioral and Brain Sciences. 2015;2(1):61-73

## Dastri

## Tri des déchets de soins, un bilan encourageant

L'éco-organisme Dastri, créé en 2012, a dressé le bilan de son action et rappelé le rôle du pharmacien dans la collecte des déchets d'activités de soins à risque infectieux (Dasri). Le bilan est très positif puisque 62 % des Dasri piquants, coupants, tranchants (PCT) des patients en autotraitement (PAT) sont collectés alors que le cahier des charges d'agrément fixe

un objectif de 60 % à fin 2016. Au total, 80 % des patients jugent que le dispositif proposé facilite la gestion de leurs déchets et 88 % disent conserver ce comportement responsable hors de leur domicile, même si 12 % continuent à les jeter avec les ordures ménagères. La proximité pharmacien-patient apparaît être un élément clé en faveur de la réussite du

dispositif. Pour 99 % des officinaux, sensibiliser et accompagner leur patientèle dans cette action est de leur responsabilité ; 40 % des patients ont été informés par leur pharmacien contre 24 % par leur médecin. Cette mobilisation doit être confirmée : 56 % des patients déclarent encore devoir demander la boîte à l'officine alors que 54 % des pharmaciens affirment la proposer systématiquement. Ainsi, selon le Baromètre Dastri : 72 % des patients utilisent les boîtes à aiguilles (BAA) Dastri ; 87 % des pharmaciens sont satisfaits du service ; 14 509 points de collecte ont été installés en métropole et dans les

territoires d'outre-mer (92 % sont des pharmacies) ; enfin, plus de 4,5 millions de conteneurs ont été distribués par le réseau officiel. Pour conforter la mobilisation, Dastri a mené une campagne de communication à destination des patients en autotraitement courant novembre. Elle s'appuyait sur des messages positifs tels que « *Trier ses déchets, c'est responsable. Ensemble, on en est capable* ». ▶

Alain NOËL  
anoel75@hotmail.com

## Pour en savoir plus

Offerle ML. La collecte des Dasri-PAT par les pharmaciens d'officine. Act Pharm. 2015;549:30-3.  
[www.dastri.fr](http://www.dastri.fr)





## Annonce

## Un pas vers la fin de l'exclusion du don du sang en raison de l'orientation sexuelle

**M**arisol Touraine, ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, a annoncé la levée progressive de l'interdiction du don du sang des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes « dans le respect absolu de la sécurité des receveurs ».

Experts, opérateurs et associations représentatives de patients, de donneurs et associations LGBT ont participé à la réflexion. C'est à l'issue de ce travail, confié au Directeur général de la Santé (DGS), et sur la base de ses propositions que cette démarche est enclenchée. Dans son intervention du 4 novembre 2015 au DGS, directeurs d'agences et représentants

d'associations, Marisol Touraine a expliqué que le fait que les études montrent « qu'un homme qui a des relations sexuelles avec un homme a statistiquement plus de risque d'être exposé au virus de l'immunodéficience humaine [VIH] qu'un homme qui a des relations avec des femmes » justifie un processus par étapes.

Au printemps 2016, le don du sang sera ouvert aux hommes n'ayant pas eu de relations sexuelles avec un autre homme depuis douze mois, ce délai d'ajournement garantissant le même niveau de sécurité transfusionnelle que pour l'ensemble des donneurs actuels. Les hommes qui, au cours des quatre derniers mois, n'auront



© Fotolia.com/Kzenon

pas eu de relation sexuelle avec un homme ou auront eu un seul partenaire, pourront donner leur plasma. Une analyse des risques sera réalisée. Elle servira de base à la seconde étape qui sera celle du rapprochement des durées d'ajournement entre les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et les autres donneurs.

Les homosexuels étaient exclus du don du sang depuis 1983. Entre craintes pour certains et déception pour nombre d'intéressés, les réactions à cette annonce sont partagées. ▶

Élisa DERRIEN

## Source

Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, le 4 novembre 2015.

## Neurologie

## Un véritable parcours de prise en charge pour les patients épileptiques

**L**a Société française de neurologie (SFN), la Société française de neuropédiatrie (SFNP) et les acteurs engagés pour l'épilepsie tels que la Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie (FFRE), la Ligue française contre l'épilepsie (LFCE), le Comité national pour l'épilepsie (CNE) et l'association Épilepsie-France ont souhaité sensibiliser sur ce qui est aujourd'hui la deuxième maladie neurologique en France.

Lors d'une conférence organisée le 21 octobre dernier à Paris, "Épilepsie(s) : plus de 500 000 patients en France, une prise en charge inégale et chroniquement insuffisante. Quels déficits ? Quelles solutions ?", ils ont souligné les difficultés auxquelles les patients

se heurtent et qui révèlent les limites de la prise en charge actuellement proposée. Ils ont tout d'abord dénoncé le fait que l'accès à l'électroencéphalogramme (EEG), qui est pourtant le seul examen permettant un diagnostic précis, est aujourd'hui de plus en plus compliqué puisque de moins en moins de neurologues le pratiquent. Ils ont également alerté sur la prise en charge des enfants (plus de 90 000 seraient concernés). Les familles devraient pouvoir accéder, dès la première crise et rapidement, à un professionnel formé à l'épilepsie de l'enfant et à l'EEG de l'enfant, ce qui n'est pas souvent le cas. À tout âge, les incidences sont multiples : diagnostic porté en excès ou

par défaut, retards au diagnostic, traitements inadaptés, problèmes d'intégration scolaire et professionnelle...

Plus généralement, ils ont rappelé l'importance, pour tout patient épileptique, de bénéficier d'une analyse globale de sa situation avec un diagnostic très précis, un traitement adapté, la prise en compte des troubles associés ainsi que l'évaluation de toutes les conséquences de l'épilepsie sur la vie quotidienne pour que les mesures préventives nécessaires soient prises. Enfin, ils ont déploré que la vision de l'épilepsie n'évolue pas dans la société : elle reste mal comprise et caricaturée, ce qui pousse nombre d'épileptiques à cacher, encore aujourd'hui, leur maladie.

Pour en finir avec cette situation, tous les acteurs concernés par l'épilepsie demandent que les pouvoirs publics leur permettent de structurer et d'organiser une vraie filière de prise en charge des patients.

L'enjeu est important. L'épilepsie, qui débute souvent avant l'âge de 18 ans, peut n'altérer que modestement la qualité de vie grâce au respect des règles d'hygiène de vie, à un traitement médicamenteux adapté et, dans certains cas, à la chirurgie de l'épilepsie. En revanche, si la maladie est mal prise en charge, les patients risquent d'évoluer vers la pharmacorésistance et d'avoir une qualité de vie fortement altérée. ▶

E.D.



## Médicaments

### Nouveaux médicaments

#### Antacalm®

##### Traitement local dans le traumatisme.

Antacalm® est un nouvel emplâtre anti-inflammatoire formulé à base de 140 mg de diclofénac, indiqué dans le traitement local symptomatique de courte durée de la douleur liée aux entorses, foulures et contusions aiguës des membres faisant suite à un traumatisme brutal. Ce médicament, indiqué dès l'âge de 16 ans, combine un dispositif matriciel permettant une libération contrôlée de diclofénac sur une durée de 12 heures avec un faible passage systémique et ainsi peu d'effets secondaires propres aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il est recommandé d'appliquer un emplâtre médicamenteux sur la région douloureuse deux fois par jour, matin et soir, sans dépasser l'application de deux emplâtres quotidiens sur l'ensemble du corps sur une durée maximale de sept jours.

Laboratoire : Pierre Fabre Health Care.  
Non listé – non remboursé.

Présentation : Antacalm®, boîte de 5 patches, AMM 34009 276 20560, prix de vente conseillé 9,90 €.

#### Envarsus®

##### Immunosuppresseur à libération prolongée pour les patients transplantés.

Envarsus®, comprimé à libération prolongée de tacrolimus, est un nouvel immunosuppresseur indiqué en prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques et en traitement du rejet de l'allogreffe résistant au traitement par d'autres immunosuppresseurs chez les patients adultes. Envarsus® dispose de la technologie MeltDose®, technologie brevetée, dite "d'agglomération contrôlée", adaptée aux médicaments faiblement hydrosolubles de faible biodisponibilité. Ce procédé, basé sur la création d'un état appelé

"solution solide", permet le passage de la substance active de l'état moléculaire au comprimé. La posologie recommandée est la prise d'un comprimé d'Envarsus® (selon le poids corporel du patient) le matin à jeun, à avaler en entier avec de l'eau immédiatement après le retrait de la plaquette. Sa prise doit débuter dans les 24 heures suivant la transplantation hépatique ou rénale. Disponible sous trois dosages (0,75 mg, 1 mg et 4 mg), ce nouvel immunosuppresseur à prescription initiale hospitalière semestrielle nécessite une surveillance particulière pendant le traitement, notamment le dosage de la concentration résiduelle en tacrolimus dans le sang total.

Laboratoire : Chiesi.

Liste I – Remboursement : 100 %.

Présentations disponibles :

- Envarsus® LP 0,75 mg, boîte de 30 comprimés, CIP 34009 300 11 96 ;
- Envarsus® LP 1 mg, boîte de 30 comprimés, CIP 34009 300 12 26 ;
- Envarsus® LP 4 mg, boîte de 30 comprimés, CIP 34009 300 12 64.

Service médical rendu (SMR) : important.

Amélioration du SMR (ASMR) : inexistant – V.

#### Seasonique®

##### Contraceptif oral combiné en prise continue pendant 13 semaines.

Seasonique® (éthinyloestradiol, lévonorgestrel) est un nouveau contraceptif oral combiné en prise continue pendant un cycle prolongé de 84 jours, ce qui permet ainsi de diminuer le nombre de saignements menstruels de privations à seulement quatre épisodes programmés par an. Cette pilule contraceptive comprend 84 comprimés roses associant de l'éthinyloestradiol (30 µg) au lévonorgestrel (150 µg), progestatif de seconde génération, à prendre pendant les 84 premiers jours du cycle, puis 7 comprimés blancs à base d'éthinyloestradiol seul (10 µg). L'hémorragie de privation se produit normalement pendant la période de prise des comprimés

blancs. Les comprimés doivent être pris tous les jours à la même heure. En cas d'oubli inférieur à 12 heures, le comprimé oublié sera pris dès que possible. Au-delà, l'efficacité contraceptive est réduite, ce qui rend nécessaire une contraception d'urgence. Il est important de prendre en compte le risque thromboembolique veineux lors de la prescription puisqu'il s'agit d'un contraceptif oral combiné contenant un progestatif de seconde génération.

Laboratoire : Teva Santé.

Liste I – Non remboursé.

Présentation : Seasonique® boîte de 3 plaquettes (2 plaquettes de 28 comprimés roses [éthinyloestradiol 30 µg-lévonorgestrel 150 µg] et 1 plaquette de 7 comprimés blancs [éthinyloestradiol 10 µg]), CIP 34009 300 10518.

### Modifications des conditions de délivrance, de remboursement et/ou de statut

#### Daklinza®

##### Mise à jour de l'AMM dans le traitement de l'hépatite C.

La Commission européenne a approuvé la mise à jour de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du Daklinza®, antiviral à action directe, dans le traitement de l'hépatite C chronique des patients sans cirrhose de génotype 3 sur une durée de 12 semaines de traitement en association avec le sofosbuvir. Daklinza® (daclatasvir) est un inhibiteur de la protéine non structurale 5A (NS5A) qui est une protéine multifonctionnelle constituant un composant essentiel du complexe de réplication du virus de l'hépatite C. Daklinza® permet ainsi d'inhiber la réplication de l'ARN viral mais aussi l'assemblage des virions. Ce traitement oral quotidien est contre-indiqué chez la femme enceinte et nécessite donc de mettre en place une contraception efficace pendant la prise jusqu'à cinq semaines après son arrêt.

#### Onglyza®

##### Extension de remboursement dans la trithérapie du diabète de type 2.

Onglyza® (saxagliptine), inhibiteur puissant, sélectif, réversible et compétitif de la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4), obtient une extension de prise en charge dans le traitement du diabète de type 2 des patients âgés de plus de 18 ans en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine. Cette trithérapie est prescrite seulement après échec d'une bithérapie metformine-sulfamide hypoglycémiant associée à une alimentation équilibrée et à la pratique d'un exercice physique régulier (résultat glycémique non satisfaisant). La dose recommandée d'Onglyza® est de 5 mg par jour, soit la prise d'un comprimé quotidien, tout en veillant au risque d'hypoglycémie liée à l'association avec un sulfamide hypoglycémiant. Ce remboursement à 65 % par l'Assurance maladie fait suite à l'avis de la Commission de transparence ayant accordé à Onglyza® utilisé en trithérapie un SMR important.

### Informations

#### Ascabiol®

##### À nouveau disponible en pharmacie.

L'antiparasitaire Ascabiol® (benzoate de benzyle) est de nouveau disponible à la délivrance en officine. Il s'agit d'une émulsion cutanée applicable dès l'âge d'un mois dans le traitement de la gale par voie externe. À partir de 2 ans, il est préconisé d'appliquer deux couches à 10-15 minutes d'intervalle après la douche, tandis que chez la femme enceinte et les enfants de moins de 2 ans, une seule couche est recommandée. Le produit doit être laissé en contact 24 heures sans rinçage (ou 6-12 heures pour les plus jeunes enfants). Enfin, un second traitement d'Ascabiol® doit être systématiquement effectué huit jours après, afin d'aboutir à une éradication optimale du parasite.

## Doliprane® Nouvelle gamme pour l'automédication et le conseil officinal.

Le laboratoire Sanofi a lancé une nouvelle gamme d'antalgiques à base de paracétamol, disponible en automédication et non remboursable. Cette gamme comprend huit spécialités : pour les adultes, DolipraneTabs® 1 g et 500 mg comprimé pelliculé permettant de réduire l'amertume et de faciliter l'ingestion ; DolipraneCaps® 1 g gélule et Dolipraneorodoz® 500 mg comprimé orodispersible, pour les enfants ; Dolipraneliquiz® sachet unidosé de solution buvable 200 et 300 mg ; enfin, Dolipranecodéine® 400 mg/20 mg et Dolipranevitamine C® 500/150 mg. DolipraneTabs®, DolipraneCaps®, Dolipraneorodoz® et Dolipranevitamine C® peuvent être proposés en libre accès, mais il convient, à la délivrance, de rappeler les recommandations de bon usage.

## Genvoya® Avis favorable dans le traitement du VIH.

Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a émis un avis favorable dans l'octroi d'une AMM pour Genvoya®, à raison d'un comprimé quotidien dans le traitement de l'infection à VIH-1 : chez l'adulte et l'adolescent naïf de traitement ; chez l'adulte virologiquement contrôlé qui change de traitement ; chez l'adulte présentant une atteinte rénale légère à modérée. Genvoya® est une association d'élvitégravir, de cobicistat, d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide (TAF). Le TAF est un nouvel inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (NRTI) ayant montré une efficacité antivirale élevée à une dose dix fois inférieure à celle de Viread® qui contient du fumarate de ténofovir disoproxil (TPF). De même, le TAF apporte, en comparaison des autres thérapeutiques existantes, une amélioration des paramètres biologiques rénaux et osseux. C'est désormais à la Commission européenne de statuer sur l'autorisation de l'utilisation de Genvoya® dans les pays de l'Union européenne.

## Conseils/ médication familiale

### Cinq sur cinq® Gamme anti-poux.



Le laboratoire Bausch & Lomb étend sa gamme Cinq sur cinq® avec une réponse anti-poux au moyen de trois formes galéniques. La lotion baume anti-poux et lentes est un soin confort efficace en une seule application nocturne. Sans odeur ni parabens, elle contient une association de principes actifs, le diméticone et l'huile de coco, et des agents adoucissants qui sont la glycérine et la cire d'abeille afin de soulager le cuir chevelu irrité. Le shampooing gel anti-poux et lentes à base d'huile de coco s'applique pendant 15 minutes avec un usage ponctuel traitant ou quotidien pendant la période d'infestation. Enfin, la mousse sans rinçage 2 en 1 est un complexe d'huiles végétales modifiées et purifiées dont la pose doit durer huit heures à l'air libre. Elle peut s'utiliser comme traitement contre les poux mais aussi comme agent répulsif à appliquer notamment sur la tête de l'enfant le matin, avant son départ pour l'école.

Laboratoire : Bausch & Lomb.  
Non listé – non remboursé.  
Présentations disponibles :

- lotion baume anti-poux et lentes, tube 100 mL, ACL 34015 814 92913 ;
- shampooing gel anti-poux et lentes, tube 100 mL, ACL 34015 814 93163 ;
- mousse sans rinçage 2 en 1, flacon 150 mL, ACL 34015 285 48413.

### Pranarom Aromaforce capsules inhalation Bio® Astuce naturelle contre les maux de l'hiver.

Les laboratoires Pranarom lancent un nouveau produit dans la gamme

Aromaforce® : Aromaforce capsules inhalation Bio®, à visée décongestionnante, anti-inflammatoire, antalgique, antivirale de la sphère ORL. Ces capsules, destinées à entraîner une inhalation, permettent une action décongestionnante, anti-inflammatoire et antalgique au niveau de la région nez-gorge-larynx, mais également une action anti-inflammatoire, antalgique et antivirale au niveau de la trachée, des bronches et des bronchioles. Le dégagement des molécules aromatiques entraînées par la vapeur d'eau possède également des propriétés relaxantes et calmantes. La composition associe les huiles essentielles (HE) d'*Eucalyptus globulus*, de Ravintsara, de Tea tree, de Palmarosa, de menthe poivrée et d'*Eucalyptus mentholé*, à haut pouvoir anti-infectieux mais aussi décongestionnant des voies respiratoires. Contre-indiquées chez la femme enceinte et allaitante, ces capsules s'emploient dès l'âge de 12 ans, à raison d'une capsule à diluer dans une inhalation avec de l'eau bouillante trois fois par jour sur une durée maximale de cinq jours.

Laboratoire : Pranarom.  
Non listé – non remboursé.  
Présentations disponibles :

- Aromaforce capsules inhalation Bio®, boîte de 15 capsules, ACL 5420008518973, prix de vente conseillé +/- 8 € ;
- Duo Aromaforce capsules inhalation Bio® + Spray nasal décongestionnant Bio®, ACL 5420008510403, prix de vente conseillé +/- 15 €.

## Parapharmacie

### Ictyane® gel moussant surgras corps et visage Soin triple action.

Les laboratoires dermatologiques Ducray développent leur gamme Ictyane®, dédiée aux peaux normales à sèches, avec le gel moussant surgras corps et visage. Il s'agit d'un soin d'hygiène triple action puisqu'il permet



de nettoyer en douceur, d'hydrater et de protéger la peau tout en préservant l'équilibre hydrolipidique. Sa formule sans paraben et sans savon associe l'activité d'une phase hydronutritive à un actif biomimétique des lipides cutanés. Son action hydratante est due à la glycérine, agent humectant et cohésif des lipides intercellulaires, tandis que sa phase nutritive provient des huiles de carthame et de coco, complexe relipidant riche en acides gras essentiels. L'activité protectrice de ce gel moussant est possible grâce à l'actif glycéryl oléate, agent mimant l'action des lipides cutanés naturels. Ictyane® gel moussant surgras, nettoyant du visage et du corps, offre une texture onctueuse et nourrissante associée à des notes florales du parfum Ictyane®.

Laboratoire : Ducray.  
Non listé – non remboursé.  
Présentation :  
• flacon-pompe 400 mL, ACL, prix de vente conseillé 10,60 € ;  
• tube 200 mL, ACL, prix de vente conseillé 5,80 €.

### Inava DentoFil black® Nouveau fil dentaire.

Le laboratoire Pierre Fabre Oral Care développe sa gamme dentaire Inava en lançant un nouveau fil dentaire : Inava DentoFil black®. Il s'agit d'un fil ciré imbibé de chlorhexidine 10 % permettant d'exercer une activité antiseptique au niveau des espaces interdentaires, y compris les plus étroits. Sa couleur sombre apporte une bonne visualisation de la plaque dentaire, ainsi que des débris alimentaires. Il s'utilise le soir après un brossage des dents adapté et permet d'obtenir un nettoyage minutieux des espaces interdentaires.

Laboratoire : Pierre Fabre Oral Care.  
Non listé – non remboursé.  
Présentation : Inava DentoFil black®, longueur 50 m, ACL 7993355, prix de vente conseillé 4,50 €.

Rubrique réalisée  
par Typhaine ROBERT  
Pharmacien, Châteaulin (29)  
typhaine.robert@hotmail.fr

## On vous demande, sachez répondre

Cette rubrique, "questions de comptoir", est conçue pour vous apporter des éléments de réponse éclairée face aux multiples questions

que vous posent quotidiennement vos patients au comptoir de l'officine, dans le vaste domaine de la santé.

**Isabelle NOUGIER**  
Docteur en pharmacie

126 rue François-Perrin,  
87000 Limoges, France

### Tabac et grossesse

**Je viens d'apprendre que je suis enceinte. Dois-je arrêter de fumer ?**

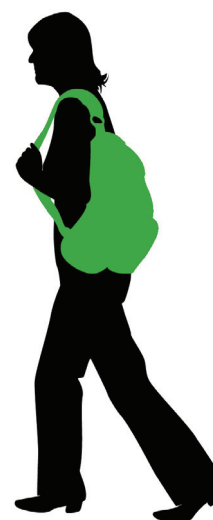
♦ **La réponse du pharmacien**

Une femme enceinte qui maintient sa consommation de tabac expose son enfant à des risques non négligeables. Fumer pendant la grossesse augmente considérablement les risques d'avortement spontané et d'accouchement prématuré. Les conséquences persistent après l'accouchement : risque de mort subite du nourrisson multiplié par trois, problèmes digestifs (vomissements, coliques, régurgitations) et respiratoires (asthme, bronchiolite, bronchite), retards de croissance et hyperactivité. Le monoxyde de carbone (CO) contenu dans la fumée de cigarette présente une affinité pour l'hémoglobine 200 fois supérieure à celle de l'oxygène



© DR

et provoque une hypoxie. La toxicité est fortement liée à la quantité de tabac inhalée et à la durée d'exposition. En premier lieu, il est primordial d'évaluer le niveau de dépendance pharmacologique (test de Fagerström) et psychologique (test de Horn) au tabac ainsi que celui d'imprégnation tabagique (taux de CO). Face à une dépendance faible avec un taux de CO bas, il est nécessaire de recourir à des séances de soutien et de dispenser des conseils adaptés permettant de gérer ses envies de fumer et les troubles associés. Une dépendance moyenne à forte nécessite l'utilisation de patchs de nicotine diffusant sur 16 heures et de comprimés. La poursuite du traitement de substitution nicotinique après l'accouchement évite les rechutes.



© Fotolia.com

### Entretiens pharmaceutiques

**J'ai remarqué une affiche dans une pharmacie proposant des entretiens pharmaceutiques. De quoi s'agit-il ?**

♦ **La réponse du pharmacien**

La loi Hôpital, patients, santé et territoires (HPST) a revalorisé le rôle du pharmacien d'officine en santé publique en le positionnant en tant qu'acteur de soins via de nouvelles missions : premiers recours, veille et protection sanitaire, lien social, prévention et réduction des risques, éducation thérapeutique<sup>1</sup>. L'entretien pharmaceutique constitue l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale de leurs patients. L'objectif de tout entretien est de faire le point des connaissances du patient sur sa maladie chronique (diabète, asthme, maladies cardiovasculaires, addiction...) et ses traitements afin de lui apporter de l'aide, de l'information, des recommandations,



© DR

ainsi que de l'encourager à suivre de bonnes pratiques d'usage et d'observance. Cette démarche officinale permet de sécuriser un traitement et favorise la compréhension de ses enjeux par les patients. Actuellement, seuls les entretiens pharmaceutiques portant sur les anticoagulants oraux et l'asthme en début d'initialisation sont rémunérés et uniquement sur une base de deux entretiens annuels correctement validés. La pratique des entretiens à l'officine montre leur intérêt et leur utilité dans l'accompagnement des maladies chroniques. Toutefois, l'absence ou le peu de rémunération ainsi que les obligations propres à l'officine ne permettent pas à tous les pharmaciens de mener de front cet engagement de qualité, d'efficacité et d'avenir.

<sup>1</sup> Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Journal Officiel de la République française n° 0167 du 22 juillet 2009.



© Fotolia.com

Adresse e-mail :  
pharmacie.nougier-rateau@  
perso.alliadis.net (I. Nougier).

## Addiction à l'alcool et Fibroscan®



© Fotolia.com

**Depuis plusieurs années, je consomme régulièrement de l'alcool. Mon médecin craint une atteinte hépatique et veut que je consulte un hépatologue pour réaliser un examen par Fibroscan®. Je ne comprends pas ses craintes.**

### ♦ La réponse du pharmacien

Le médecin généraliste peut repérer un abus ou une dépendance à l'alcool, et évaluer les risques associés au niveau de consommation de son patient. Une consommation quotidienne d'alcool supérieure à 60 g pour un homme et 40 g pour une femme est associée à un risque élevé de cancer aérodigestif, maladie du foie et atteinte du système nerveux central. Le risque devient très élevé au-delà d'une consommation de 100 g par jour pour un homme et 60 g par jour



© DR

pour une femme. L'examen par Fibroscan® évalue l'impact hépatique de l'alcool en révélant et en quantifiant une fibrose. Le Fibroscan® est un appareil de mesure de l'élasticité du foie basée sur la technique de l'élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée.

Cet examen utilise une sonde qui est appliquée sur la paroi latérale droite du thorax, au niveau d'un espace intercostal, pour mesurer la vitesse de déplacement d'une vibration dans le foie. Plus le foie est dur, plus la propagation de la vibration est rapide et plus la fibrose est importante.

L'examen par Fibroscan® est un outil de diagnostic de fibrose hépatique fiable, indolore, non invasif et très utile pour le suivi médical des personnes souffrant d'addiction à l'alcool.

## Consommation de cannabis chez l'adolescent

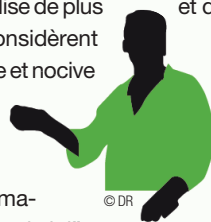


© Fotolia.com

**Mon fils âgé de 16 ans m'a avoué qu'il fumait du cannabis pour faire la fête avec ses copains. Depuis cette annonce, je suis désemparée et ne sais pas comment intervenir.**

### ♦ La réponse du pharmacien

La consommation de cannabis se banalise de plus en plus chez les adolescents qui ne considèrent pas ce produit comme une drogue illicite et nocive pour leur santé mais l'utilisent pour faire la fête, se relaxer ou découvrir de nouvelles sensations. Leur insouciance se heurte à la crainte des parents qui imaginent leur enfant "toxicomane" et "hors la loi". Les parents ne doivent pas paniquer mais soutenir et encadrer leur enfant en renforçant l'écoute et le dialogue sans chercher à le culpabiliser. L'idéal est d'inciter le jeune à rencontrer des interlocuteurs de proximité : pharmaciens, médecins, professionnels



© DR

des centres de soins et de prévention en addictologie (CSAPA)... Ces rencontres permettent d'évaluer la consommation de cannabis à l'aide de tests (*Cannabis Abuse Screening Test* [CAST], test d'auto-évaluation de la consommation de cannabis [ALAC])

et de repérer les conséquences d'un usage nocif comme les troubles mnésiques, la dépendance ou les complications psychiatriques et sociales. L'intervenant explique à cette occasion à l'adolescent les risques liés à l'usage de cannabis. Une prise en charge peut être envisagée avec une proposition de réduction de la consommation associée à un soutien psychologique pour amorcer une abstinence ou un sevrage (arrêt complet). Le sevrage dure trois semaines. Il repose sur une prise de 1,2 g d'acétylcystéine par jour et des traitements pour calmer l'anxiété et l'insomnie.



# Une stérilité anovulatoire

**Une patiente souffrant de stérilité anovulatoire a suivi un traitement à base de clomifène. Celui-ci n'ayant pas donné les résultats escomptés, son médecin a choisi d'y associer des injections de gonadotrophine chorionique humaine.**

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

**Mots clés** - clomifène ; follitropine bêta ; inducteur gonadique de l'ovulation ; inducteur hypothalamique de l'ovulation ; gonadotrophine chorionique humaine (hCG) ; stérilité

**Anovulatory infertility.** A patient suffering from anovulatory infertility has followed a treatment based on clomifene. As this has not produced the expected results, her doctor has chosen to combine it with injections of human chorionic gonadotropin.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

**Keywords** - clomifene; follitropin beta; gonadal ovulation inducer; human chorionic gonadotropin (hCG); hypothalamic ovulation inducer; infertility

Françoise  
COUIC-MARINIER<sup>a,\*</sup>  
Docteur en pharmacie

François PILLON<sup>b</sup>  
Pharmacologue

<sup>a</sup>5 rue Aristide-Maillol,  
87350 Panazol, France

<sup>b</sup>17 boulevard de Broesses,  
21000 Dijon, France

La stérilité correspond à l'impossibilité, pour un couple, d'avoir un enfant. Au sens strict, elle ne peut être confirmée qu'au terme de la vie reproductive. En France, un couple sur cinq consulte pour des difficultés de conception. Parmi eux, les deux tiers verront leur projet parental se réaliser grâce à un traitement.

La stérilité peut être expliquée par :

- l'impatience du couple qui ne se donne pas assez de temps pour concevoir un enfant, le délai requis étant, en moyenne, de quatre mois ;
- des rapports sexuels insuffisants, le taux de succès augmentant avec leur fréquence (une meilleure fertilité est, par ailleurs, observée

dans les deux jours qui précèdent l'ovulation) ;

- les causes féminines (30 % des cas) :
  - âge maternel (la fertilité diminue dès 25 ans pour devenir presque nulle après 45 ans) ;
  - troubles endocriniens (dysovulation) ;
  - raisons mécaniques (anomalies cervicales, obstruction tubaire bilatérale lors d'antécédents de salpingite, endométriose, facteurs environnementaux tels que le tabac...)
- les causes masculines (20 % des cas) :
  - qualité du sperme ;
  - facteurs obstructifs comme l'agénésie des canaux déférents (mucoviscidose) ;
  - facteurs généraux (âge, tabagisme, alcoolisme, toxicomanie, chaleur, toxiques) ;
- les origines mixtes (40 % des cas) ;
- les causes idiopathiques (10 % des cas).

Les investigations peuvent être commencées chez un couple désirant un enfant ayant eu des rapports sexuels (sans contraception) durant deux à trois ans sans résultats complets et suffisamment fréquents

\*Auteur correspondant.  
Adresse e-mail :  
marinier.francoise@wanadoo.fr  
(F. Couic-Marinier).



Figure 1. Traitement pour une stérilité anovulatoire.

(au moins deux à trois fois par semaine).

### Profil de la patiente

Madame M., 40 ans, se présente à l'officine dans le cadre de la prise en charge d'une stérilité anovulatoire. Elle a suivi un traitement reposant sur la prise d'un comprimé de Clomid® par jour, sans succès. Désormais, y sont associées des gonadotrophines. La patiente n'a jamais eu d'enfant.

### Historique

Madame M. ne présente pas d'antécédents particuliers.

### Recevabilité de l'ordonnance

L'ordonnance émane d'un médecin spécialiste en gynécologie, la prescription de Puregon® et de Gonadotrophine chorionique Endo® 5 000 UI étant réservée aux spécialistes en gynécologie-obstétrique ou en endocrinologie-métabolisme. L'ordonnance est datée, signée et non renouvelable ; elle est recevable (figure 1).

### Questions préalables

« Prenez-vous d'autres traitements (même en automédication) ? »  
Réponse : « Non, pas en ce moment. Compte tenu de mes traitements, je préfère éviter. Mais je vais devoir maigrir et cela va être compliqué. »

### Analyse du traitement

♦ **Clomid®** : le clomifène est un inducteur hypothalamique de l'ovulation qui augmente la sécrétion des gonadotropines hypophysaires. Il est utilisé dans le traitement des stérilités féminines. La posologie habituelle est de 50 mg/jour pendant cinq jours, à partir du 3<sup>e</sup> ou 8<sup>e</sup> jour qui suit le début du saignement précédent, qu'il soit spontané ou provoqué. Lorsqu'elle se produit, l'ovulation intervient à une date très variable et imprévisible, parfois précocement, parfois jusqu'à dix

à quinze jours après la prise du dernier comprimé. En cas d'échec du traitement à cette dose sur deux ou trois cycles consécutifs et en l'absence de phénomènes d'intolérance, il est possible d'utiliser des posologies supérieures, à condition d'exercer une surveillance ambulatoire.

Le traitement par le clomifène peut entraîner trois types de réponses :

- absence totale de réponse ;
- réponse incomplète, c'est-à-dire apparition du pic clomifénique, mais pas du pic pré-ovulatoire des gonadotrophines ; il n'y a pas ovulation, mais simple sécrétion d'estrogènes par l'ovaire, sanctionnée par une hémorragie de privation ;
- réponse complète avec ovulation suivie de règles ou d'une grossesse.

♦ **Puregon®** : ce médicament fait partie des inducteurs gonadiques de l'ovulation. Analogue de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) produit par génie génétique, il s'agit d'une follitropine bêta. La croissance et la maturation des follicules ovariens se produisent au cours d'un traitement par FSH chez des femmes présentant un déficit en gonadotrophine. L'ovulation nécessite une administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) lorsqu'une maturation folliculaire adéquate est survenue.

♦ **Gonadotrophine chorionique Endo® 5000 UI** : cette hCG est utilisée en tant que substitut de l'hormone

lutéinisante (LH) dont elle est proche au niveau de la structure chimique. L'hCG est une hormone produite au cours de la grossesse, fabriquée par l'embryon peu de temps après la conception et, plus tard, par le trophoblaste (partie du placenta). Elle est excrétée dans l'urine, d'où elle est extraite et purifiée. Elle a pour fonction de stimuler le corps jaune ovarien pour produire de la progestérone et maintenir le placenta. L'hCG est correctement résorbée après administration intramusculaire. Elle stimule la production des hormones stéroïdes sexuelles. Chez la femme, les cellules interstitielles et celles du corps jaune produisent de la progestérone. Chez l'homme, les cellules de Leydig produisent de la testostérone. L'hCG peut mimer la montée de LH au milieu du cycle et stimuler l'ovulation chez une femme ayant une insuffisance gonadotrope.

### Effets indésirables

♦ **Clomid®** : hyperstimulation ovarienne (augmentation du volume ovarien, kystes ovariens, encadré 1), risque modéré de grossesse multiple (encadré 2), insuffisance de glaire cervicale, troubles visuels (vision trouble, persistance des images lumineuses, taches visuelles), bouffées de chaleur, intolérance digestive et aggravation d'une psychose préexistante.

♦ **Puregon®** : vomissements et nausées, douleur abdominale, syndrome d'hyperstimulation

#### Encadré 1. L'hyperstimulation ovarienne

La stimulation des ovaires réalisée en vue d'une ponction d'ovocytes fait courir un risque d'augmentation excessive du taux d'estradiol au moment de l'ovulation. Cette hyperestradiolémie est à l'origine de manifestations cliniques variables et peut, dans sa forme extrême, engager le pronostic vital : augmentation douloureuse du volume des ovaires ou exsudation, avec création d'un troisième secteur (ascite, épanchement pleural). La création de ce troisième secteur est à l'origine d'une hypovolémie avec risque d'insuffisance rénale fonctionnelle et d'une hémocoagulation avec hypercoagulabilité associée à un risque d'accident thromboembolique. Une surveillance rapprochée du taux d'estradiol (échographies pelviennes) est indispensable au cours d'une fécondation *in vitro*.

## Encadré 2. Les grossesses multiples

Lors du transfert des embryons *in utero*, le but est d'obtenir un taux d'implantation satisfaisant (environ 10 % par embryon) tout en limitant le risque de grossesse multiple, à l'origine d'une plus grande morbidité maternelle et fœtale. Deux ou trois embryons sont généralement implantés selon les indications.

ovarienne d'intensité légère ou modérée, maux de tête, fatigue, réaction locale/douleur au site d'injection, dépression, irritabilité, nervosité, diarrhée, douleur des seins, etc.

♦ **Gonadotrophine chorionique Endo® 5 000 UI** : augmentation de la taille des ovaires, prise de poids, douleurs abdominales, nausées et vomissements, élévation trop importante du taux d'estradiol sanguin, très rares accidents thromboemboliques artériels et veineux, etc.

## Signes d'alerte

Certains symptômes doivent inciter à orienter la patiente vers son médecin traitant ou les urgences : douleurs abdominales, signes d'hyperstimulation ovarienne ; toute manifestation allergique.

## Suivi du traitement

♦ **Surveillance de l'efficacité du traitement** :

- biologique (dosages hormonaux quotidiens de LH et d'estradiol à partir du 8<sup>e</sup> jour du cycle permettant d'adapter la posologie de Puregon®) ;
- radiologique par échographie (monitorage de l'ovulation se réalisant tous les jours à partir du 10<sup>e</sup> jour du cycle) ;
- clinique (survenue d'une grossesse unique ou multiple).

♦ **Tolérance du traitement** : l'hCG doit être utilisée sous stricte surveillance médicale. Un dosage de l'estradiol est nécessaire avant le

déclenchement de l'ovulation. Par ailleurs, l'échographie permet d'estimer le nombre et le diamètre des follicules afin d'éviter une intolérance en rapport avec une hyperstimulation ; le syndrome d'hyperstimulation peut tout particulièrement être dangereux au moment du déclenchement de l'ovulation.

## Médicaments d'automédication à proscrire

Il n'existe pas d'interactions significatives.

## Chronobiologie du traitement (sauf indication médicale contraire)

♦ **Clomid®** : 2 comprimés/jour (soit 100 mg) pendant cinq jours, du 3<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour du cycle pendant ou en dehors des repas, avec un peu d'eau. En cas d'oubli, il convient de prendre les comprimés dans les plus brefs délais sans jamais doubler la dose. Toutefois, si l'oubli date de plus de 12 heures, le médecin doit être contacté.

Le médicament se conserve à température ambiante.

♦ **Puregon®** : l'injection sous-cutanée se réalise tous les soirs vers 18h30 (même les dimanches et jours fériés). La posologie est de deux ampoules dans la même seringue le 4<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> jour du cycle ; elle sera ensuite adaptée par le médecin. En cas d'oubli, le médecin doit être contacté. Puregon® se conserve au réfrigérateur entre + 2 et + 8 °C (ne pas congeler).

♦ **Gonadotrophine chorionique Endo® 5 000 UI** : une injection intramusculaire de 5 000 UI le jour du déclenchement. En cas d'oubli, il convient de contacter le médecin. L'hCG se conserve à température ambiante.

## Conseils associés

Il est important de s'assurer que la femme suivant un traitement de la

stérilité n'est pas enceinte. En cas de doute, la réalisation d'un test de grossesse sensible et fiable est recommandée.

Comme avec tout inducteur de l'ovulation, une obésité importante doit faire différer la mise en route du traitement par clomifène. Les mesures diététiques doivent être envisagées en priorité.

Le couple doit être prévenu des risques inhérents à ce type de traitement : grossesse multiple et complications éventuelles.

Les bilans sanguins doivent être effectués dans les délais indiqués (dosage de la progestérone plasmatique entre le 20<sup>e</sup> et le 26<sup>e</sup> jour du cycle).

En cas de douleur pelvienne en cours de traitement, d'augmentation de poids et de sensation de gonflement généralisé, la patiente doit contacter immédiatement son médecin (risque d'hyperstimulation ovarienne).

L'injection de Gonadotrophine chorionique Endo® 5 000 UI peut induire une réaction positive aux tests antidopage. Elle est également susceptible de générer un résultat faussement positif des tests de grossesse pendant 8 à 15 jours selon la dose injectée. En cas de doute, la réalisation d'un nouveau test quelques jours plus tard est recommandée.

Un couple âgé de 25 ans doit attendre en moyenne quatre cycles avant qu'une grossesse commence. ▶

Déclaration de liens d'intérêts  
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

# Les thérapies ciblées

avant-propos

## Des thérapies ciblées pour améliorer la qualité de vie des patients

### Sommaire

#### Dossier coordonné par

Sébastien Faure

Professeur des Universités

Des thérapies ciblées pour améliorer la qualité de vie des patients

Sébastien Faure

17

Les anticorps monoclonaux

Bénédicte Hantraye, Nicolas Clere

18

Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Bénédicte Hantraye, Amélie Leroux, Nicolas Clere

22

Les inhibiteurs de mTOR

Bénédicte Hantraye, Nicolas Clere

28

Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées

Amélie Leroux, Nicolas Clere

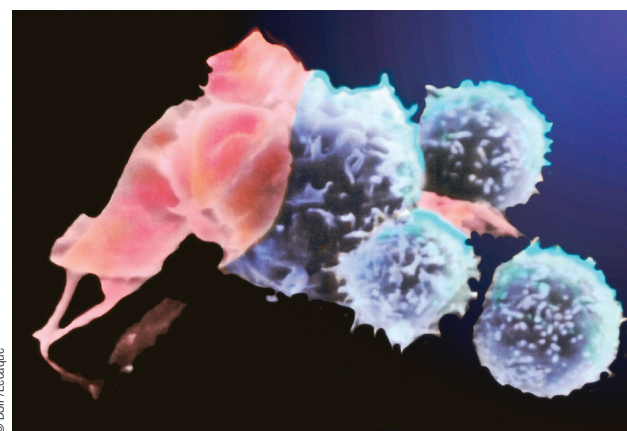
30

La tumorigénèse est un processus relativement complexe. Il est caractérisé par un défaut de contrôle du cycle cellulaire se traduisant par une prolifération cellulaire incontrôlée, exagérée et anarchique, associé à une dédifférenciation cellulaire expliquant la perte de confinement des cellules tumorales dans leur tissu d'origine. Une seconde étape, essentielle à la croissance tumorale, est l'angiogenèse qui se définit par la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, à partir du réseau vasculaire existant, permettant l'apport de nutriments et d'oxygène essentiel au développement de la tumeur.

L'ensemble de ces propriétés physiologiques concourt à favoriser l'essaimage tumoral caractérisé par la formation de métastases et la dissémination de ces dernières dans l'organisme.

Si les chimiothérapies cytotoxiques visent préférentiellement le cycle cellulaire, les nouvelles thérapies ciblées exercent leurs effets sur le microenvironnement tumoral (dont l'angiogenèse) de manière beaucoup plus spécifique.

La mise sur le marché de ces thérapies ciblées offre de nouveaux espoirs dans la prise en charge de nombreuses tumeurs susceptibles d'être réfractaires aux chimiothérapies conventionnelles. Ces molécules, administrables par voie orale et disponibles en officine pour la plupart, améliorent l'autonomie et la qualité de vie des patients, notamment dans la gestion des effets indésirables imputables aux traitements et pouvant être sources d'une mauvaise observance.



© BSIPLecaque

Bien que les thérapies ciblées soient plus spécifiques que les chimiothérapies cytotoxiques, de nombreux effets secondaires de classe sont observés et décrits. Ces derniers obligent le pharmacien d'officine à bien connaître les molécules récentes afin de conseiller au mieux les patients et, le cas échéant, les orienter vers leur médecin traitant ou oncologue suivant leur degré de gravité. ▶

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

**Sébastien FAURE**

Professeur des Universités

UFR Santé, département Pharmacie,  
16 boulevard Daviers, 49045 Angers cedex, France

Adresse e-mail : sebastien.faure@univ-angers.fr (S. Faure)



Les anticorps monoclonaux

Bénédicte HANTRAYE  
Docteur en pharmacie  
Nicolas CLERE\*  
Maître de conférences  
des Universités

UFR Santé,  
département Pharmacie,  
16 boulevard Daviers,  
49045 Angers cedex, France

Les anticorps monoclonaux sont les premières thérapies ciblées à avoir été mises sur le marché, à la fin des années 1990. Indiquées dans des formes avancées de cancer, ces molécules, non disponibles dans le circuit officinal, ont permis la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur le traitement de l'angiogenèse, processus majeur de la tumorigenèse permettant d'irriguer les tumeurs. En dépit d'une efficacité qui n'est plus à démontrer, les anticorps monoclonaux présentent de nombreux effets indésirables.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - angiogenèse ; anticorps monoclonal ; cancer ; effet indésirable ; iatrogénie ; thérapie ciblée

**Monoclonal antibodies.** Monoclonal antibodies were the first targeted therapies to be placed on the market, at the end of the 1990s. Indicated in advanced forms of cancer, these molecules, not available from the community pharmacy, have enabled new therapeutic strategies to be developed based on the treatment of angiogenesis, a key process of tumorigenesis which serves to irrigate the tumours. Despite their proven efficacy, monoclonal antibodies present a number of adverse effects.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - adverse effect; angiogenesis; cancer; iatrogenesis; monoclonal antibody; targeted therapy

Les traitements anticancéreux ont considérablement évolué avec, à partir de la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle, l'essor de la radiothérapie, puis l'émergence de la chimiothérapie dans les années 1930. En raison d'un rapport bénéfice-risque insuffisant des molécules mises sur le marché, la recherche médicale s'est orientée vers des thérapies dites "ciblées" ayant pour objectif d'identifier des gènes ou des fonctions responsables d'apparitions de tumeurs cancéreuses et de les cibler à l'aide d'un traitement spécifique afin d'en bloquer les effets.

Ainsi, les premières molécules de thérapie ciblée mises sur le marché ont été les anticorps monoclonaux qui, pour la plupart, sont anti-angiogéniques, c'est-à-dire qu'ils ciblent et inhibent la croissance vasculaire tumorale.

Propriétés pharmacologiques et indications

S'agissant des anticorps monoclonaux, la stratégie de ciblage est extracellulaire, par le blocage d'un ligand ou d'un domaine extracellulaire d'un récepteur, ou encore par la reconnaissance d'un antigène de surface (figure 1). Ce ciblage est permis grâce à un anticorps monoclonal qui n'a pas la capacité d'être internalisé dans la cellule et qui, dans la majorité des cas, est administré par voie parentérale. Selon la structure de l'anticorps, ce dernier pourra exercer des propriétés cytolytique (rituximab, par exemple), antagoniste (cétuximab entre autres) ou neutralisante (bévacizumab notamment). Ces anticorps, non disponibles dans le circuit officinal, présentent différentes cibles pharmacologiques impliquées, pour la plupart, dans la régulation de l'angiogenèse.

Comme toutes thérapies ciblées, les anticorps monoclonaux sont utilisés en seconde ligne, après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ou en association avec des chimiothérapies sur des tumeurs cancéreuses métastasées.

Bloqueurs d'EGFR

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (Epidermal growth factor receptor [EGFR] ou Human

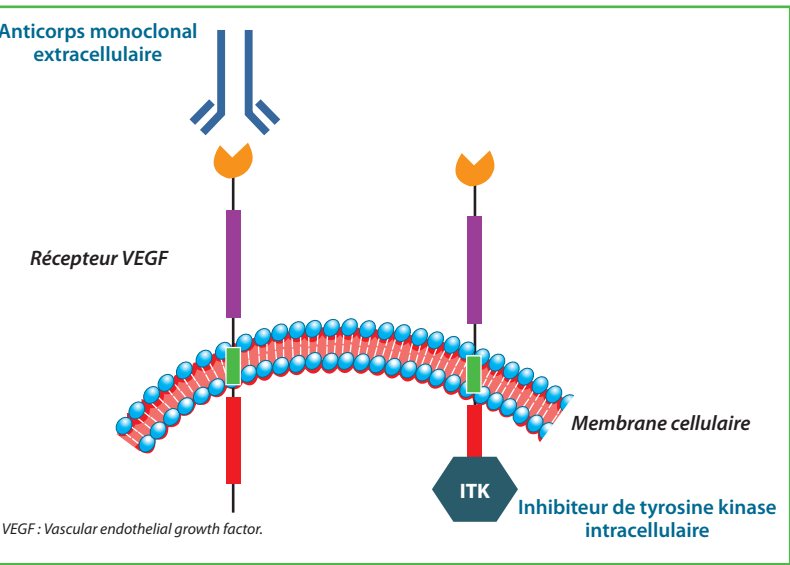


Figure 1. Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

\*Auteur correspondant.  
Adresse e-mail :  
nicolas.clere@univ-angers.fr  
(N. Clere).

Tableau 1. Principaux anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique antitumorale.

Indication	Molécule/ Cible pharmacologique	Spécialité	Posologie
Cancer colorectal	Panitumumab EGFR	Vectibix®	6 mg/kg toutes les deux semaines ou 2,5 mg/kg/sem
Cancer de la tête et du cou	Cétuximab EGFR	Erbix®	400 mg/m <sup>2</sup> en dose de charge, puis 250 mg/m <sup>2</sup> /sem
Cancer du sein (positif au récepteur HER)	Pertuzumab EGFR	Perjeta®	840 mg en dose de charge, puis 420 mg toutes les trois semaines
Cancer de l'estomac (positif au récepteur HER)	Trastuzumab EGFR	Herceptin®	IV : 4 mg/kg en dose de charge (semaine 1), puis 2 mg/kg/semaine ; IV : 8 mg/kg en dose de charge (cycle 1), puis 6 mg/kg toutes les trois semaines ; SC : 600 mg toutes les trois semaines
Cancer du rein avancé ou métastatique, cancer bronchique non à petites cellules métastatiques, cancer du rein métastatique (1 <sup>re</sup> ligne), cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stade avancé ou 1 <sup>re</sup> récurrence)	Bévacizumab VEGFR	Avastin®	5 à 10 mg/kg toutes les deux semaines ou 7,5 à 15 mg/kg toutes les trois semaines
Cancer colorectal métastatique	Aflibercept VEGFR	Zaltrap®	4 mg/kg toutes les deux semaines
Lymphome non hodgkinien en rechute ou réfractaire, lymphome non hodgkinien positif au CD20, folliculaire	Rituximab CD20	Mabthera®	375 mg/m <sup>2</sup> toutes les une à huit semaines
Leucémie lymphoïde chronique	Ofatumumab CD20	Arzerra®	300 mg à la première perfusion, puis 2 g toutes les semaines pendant huit semaines (arrêt de quatre semaines, puis une injection/mois)

CD20 : Cluster of differentiation 20 ; EGFR : récepteur à l'Epidermal growth factor (EGF) ; HER : Human EGF receptor related ; IV : voie intraveineuse ; SC : voie sous-cutanée ; VEGFR : récepteur au Vascular endothelial growth factor (VEGF)

EGF receptor related [HER] selon la nomenclature) est impliqué dans le développement de nombreuses tumeurs épithéliales (sein, côlon, poumon, pancréas...). Les anticorps monoclonaux actuellement commercialisés sont le cétuximab et le panitumumab. Cette dernière molécule présente une structure d'origine humaine qui limite les réactions d'hypersensibilité qui peuvent être décrites avec le cétuximab qui est un anticorps chimérique.

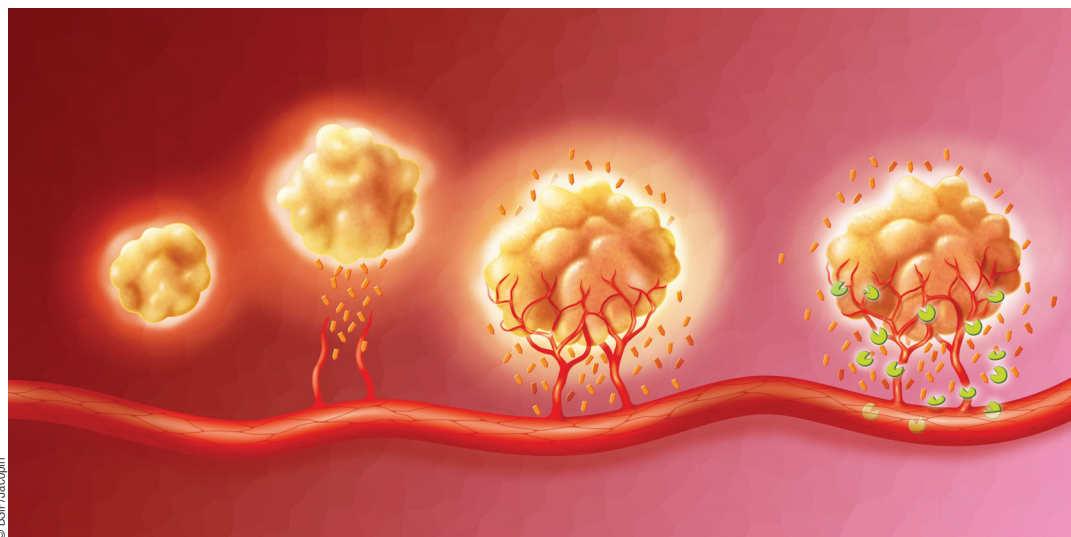
Terminologie des anticorps monoclonaux

Le suffixe des anticorps monoclonaux permet de déterminer la nature et l'origine de ces derniers. Ainsi, les anticorps murins chimériques (30 % murins) ont le suffixe –imab, les anticorps humanisés (10 % murins) ont le suffixe –zumab et les anticorps totalement humains ont le suffixe –mumab.

Ces anticorps monoclonaux sont des inhibiteurs compétitifs du récepteur à l'EGF qui agissent en se fixant sur le site de liaison de l'EGF. Par ailleurs, le trastuzumab et le pertuzumab sont des anticorps monoclonaux anti-HER qui inhibent, respectivement, la transduction du signal et la prolifération cellulaire (tableau 1).

Bloqueurs des récepteurs au VEGF

Les récepteurs au Vascular endothelial growth factor (VEGF) sont des récepteurs à activité tyrosine kinase impliqués dans la régulation de l'angiogenèse en favorisant la croissance et la maturation vasculaires. Parmi les molécules actuellement commercialisées (tableau 1) se distinguent le bévacizumab et l'aflibercept qui sont respectivement des anticorps monoclonaux et une protéine de fusion. Bien que leur structure soit différente, leur mécanisme d'action est identique, c'est-à-dire que ces médicaments se comportent comme des molécules neutralisant l'activité du VEGF, principal



Représentation de l'angiogenèse et de l'action des médicaments anti-angiogéniques. La tumeur nouvellement formée est encore isolée et produit notamment du VEGF qui stimule la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux existants. Les médicaments anti-angiogéniques bloquent l'action du VEGF. Les cellules tumorales meurent alors par nécrose.

facteur de croissance vasculaire. La neutralisation de l'activité du VEGF permet de faire régresser la croissance des vaisseaux tumoraux, de normaliser les vaisseaux existants, d'inhiber la néoformation de vaisseaux et donc d'inhiber la croissance tumorale.

### Anti-CD

Les *Cluster of differentiation* (CD) sont des antigènes de surface exprimés par de nombreuses cellules de l'organisme.

Ainsi, le CD20 est exprimé par les lymphocytes B et les cellules B lymphomateuses. Il s'agit, chez un patient sain, d'un antigène passif qui ne présente pas de propriétés oncogéniques, c'est-à-dire qu'il est exprimé à la surface des cellules saines ou tumorales.

Le premier anticorps anti-CD20 commercialisé a été le rituximab, capable d'induire la cytotoxicité par apoptose des cellules de lymphomes. L'ofatumumab est un second anticorps anti-CD20 qui est efficace en cas de résistance au rituximab (tableau 1).

### Molécules d'immunothérapie

De nombreuses molécules sont actuellement en développement clinique et seul l'ipilimumab (Yervoy®, 3 mg/kg toutes les trois semaines pendant quatre cycles) est disponible dans le traitement du mélanome métastatique.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal qui reconnaît et inhibe un antigène spécifique des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) qui, physiologiquement, est un régulateur négatif des lymphocytes T cytotoxiques. Ainsi, en bloquant le signal inhibiteur, les lymphocytes T sont activés, ce qui favorise leur prolifération, leur infiltration

dans les tumeurs permettant la mort des cellules tumorales.

### Effets indésirables et précautions

En dépit de leur action plus ciblée que celle des chimiothérapies cytotoxiques, les thérapies par anticorps monoclonaux ne sont pas dénuées d'effets indésirables. Alors que ces molécules sont peu ou pas myélotoxiques, elles sont à l'origine d'une toxicité digestive et cutanée significative, mais également de réactions à la perfusion.

### Principaux effets indésirables

♦ **Des réactions précoces à la perfusion des anticorps monoclonaux** ont été décrites, en particulier avec le cétuximab, très rarement avec le panitumumab. Les principaux symptômes rapportés sont une fièvre, des frissons, des céphalées, des vertiges et/ou une dyspnée. Ces symptômes se déclarent le plus souvent pendant ou au décours de la première injection. Ces réactions peuvent être sévères et entraîner un choc anaphylactique qu'il convient de prévenir par une prémédication d'antihistaminiques H<sub>1</sub> par exemple.

♦ **Les principales manifestations cutanées sont retrouvées avec les inhibiteurs de l'EGFR** et la principale complication de ce type est une réaction papulo-pustuleuse de type folliculite ou acnéiforme qui se développe sur les zones séborrhéiques de la face, du cuir chevelu, du torse et du dos [1-3]. Elle est retrouvée chez 60 à 80 % des patients, en particulier chez ceux traités par cétuximab [4]. Très souvent associée à un prurit conséquent, cette réaction est dose-dépendante. Elle est constatée assez rapidement, soit 8 à 21 jours suivant l'instauration du traitement [5], et est réversible à son arrêt.

La physiopathologie de cette folliculite n'est pas complètement connue mais il semble que l'inhibition de l'activité de l'EGFR au niveau des kératinocytes entraîne une réaction inflammatoire consécutive par fuite de sébum dans le derme, suivie d'une production accrue de cytokines pro-inflammatoires.

◆ **D'autres atteintes cutanées sont décrites** : des lésions croûteuses qui se développent au niveau de la face et du nez, ainsi qu'une xérose cutanée fréquente avec les inhibiteurs d'EGFR (dans un tiers des cas au moins) qui accompagne, ou non, les complications décrites ci-dessus.

◆ **Dans certains cancers otorhinolaryngologiques (ORL)**, le traitement par cétuximab peut être combiné à une radiothérapie susceptible de potentialiser la toxicité cutanée. Ainsi, des cas de radiodermite ont été rapportés en nombre plus important chez des patients sous cétuximab par rapport à ceux placés sous radiothérapie seule [6].

◆ **Des troubles digestifs (nausées, diarrhées)** sont parfois décrits avec les anticorps monoclonaux. Rarement sévères, ces complications peuvent cependant entraîner l'arrêt du traitement.

Les mécanismes physiopathologiques sont variables avec des diarrhées sécrétoires avec fuite d'électrolytes et d'eau avec les inhibiteurs de l'EGFR, d'origine ischémique avec les inhibiteurs du VEGF et d'origine immunitaire avec l'ipilimumab.

Des nausées peuvent être décrites mais sont relativement rares, tout comme les vomissements, quasiment absents au cours de ces traitements.

◆ **Les effets indésirables cardiovasculaires** surviennent essentiellement sous bévacizumab. Une hypertension artérielle (HTA), d'installation progressive mais pouvant se généraliser pour devenir constante à long terme, a été décrite avec cette molécule. Les différents mécanismes à l'origine de cette HTA sont une diminution de la production de facteurs vasodilatateurs tels que le monoxyde d'azote (NO), une raréfaction des microvaisseaux et une augmentation des résistances périphériques [7]. Cette augmentation de pression artérielle est réversible à l'arrêt du traitement et son incidence est dose-dépendante.

◆ **Par ailleurs, des accidents thromboemboliques artériels ou veineux** (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire) sont beaucoup plus fréquents chez les patients sous bévacizumab présentant des antécédents thromboemboliques ou chez les plus de 65 ans et/ou hypertendus.

La survenue d'un accident artériel entraîne l'arrêt définitif du traitement.

Même si le risque de thrombose veineuse ne semble pas être potentialisé par le bévacizumab, en cas de survenue

d'un tel événement, le traitement doit être suspendu pendant deux à trois semaines, puis réintroduit après anticoagulation efficace et stable.

Par ailleurs, des risques d'insuffisance cardiaque ont été rapportés sous traitements par les anti-HER (trastuzumab ou pertuzumab).

## Autres effets indésirables

Différents effets secondaires ont été rapportés avec les molécules anti-CD ou les molécules d'immunothérapie. Ainsi, un syndrome de relargage des cytokines a été décrit avec les anti-CD20. Sévère dans 5 à 10 % des cas, ce syndrome associe fièvre, frissons, asthénie, céphalées, œdèmes, hypotension et prurit.

Avec ces mêmes molécules, une toxicité hématologique (lymphopénie, neutropénie, thrombopénie) a été décrite, justifiant d'un suivi biologique afin d'éviter les risques infectieux et hémorragiques.

Enfin, de rares cas d'hypogammaglobulinémie ont été rapportés chez des patients traités par rituximab.

## Grossesse et allaitement

Il existe peu de données relatives à l'utilisation des anticorps monoclonaux chez les femmes enceintes ou allaitantes. Toutefois, les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité conduisant à des malformations fœtales justifiant de contre-indiquer les anticorps monoclonaux au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer. Ainsi, chez ces dernières, une méthode de contraception efficace devra être proposée pendant le traitement et les mois qui suivent son arrêt. Cependant, en cas de nécessité absolue, un traitement pourra être initié après évaluation très fine des bénéfices attendus pour la mère et des risques éventuels pour le fœtus.

Si le traitement est prescrit à un homme, une congélation du sperme pourra être proposée avant son instauration. Le cas échéant, une contraception efficace devra être envisagée.

## Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses impliquant les anticorps monoclonaux sont rares et peu nombreuses. Cependant, il convient de ne pas associer de molécules anti-angiogéniques entre elles. En effet, des cas d'hypertension (avec poussées hypertensives), une atteinte rénale associée à une hyper-créatininémie ainsi que des symptômes neurologiques ont été observés chez certains patients. ▀

## Références

- [1] Morse L, Calareso P. EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Semin Oncol Nurs*. 2006;22(3):152-62.
- [2] Robert C, Soria JC, Spatz A et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*. 2005;6(7):491-500.
- [3] Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. 2005;16(9):1425-33.
- [4] Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):657-70.
- [5] Roé E, García Muret MP et al. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(3):429-37.
- [6] Bonner JA, Ang K. More on severe cutaneous reaction with radiotherapy and cetuximab. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1872-3.
- [7] Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis*. 2004;7(3):193-201.

Déclaration de liens d'intérêts  
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.



## Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Bénédicte HANTRAYE

Docteur en pharmacie

Amélie LEROUX

Docteur en pharmacie

Nicolas CLERE\*

Maître de conférences des  
Universités

UFR Santé, département

Pharmacie, 16 boulevard

Daviers, 49045 Angers cedex,  
France

**Mis sur le marché il y a une quinzaine d'années, les inhibiteurs de tyrosine kinase contribuent à améliorer significativement la prise en charge de nombreux cancers, au premier rang desquels la leucémie myéloïde chronique dont ces traitements ont révolutionné le pronostic. Ces molécules sont indiquées dans des formes compliquées de cancers métastasés et, en dépit d'un mécanisme d'action intracellulaire spécifique, elles présentent de nombreux effets indésirables dits de "classe" pour lesquels un conseil officinal ou un diagnostic médical est nécessaire.**

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

**Mots clés** - angiogenèse ; cancer ; iatrogénie ; inhibiteur tyrosine kinase ; thérapie ciblée

**Tyrosine-kinase inhibitors.** Launched on the market around fifteen years ago, tyrosine-kinase inhibitors significantly help to improve the treatment of numerous cancers, notably chronic myeloid leukaemia for which these treatments have revolutionised the prognosis. These molecules are indicated in complicated forms of metastatic cancers and, despite a specific intracellular action mechanism, they present numerous "class" adverse effects for which the pharmacist's advice or a medical diagnosis is necessary.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

**Keywords** - adverse effect; angiogenesis; cancer; iatrogenesis; targeted therapy; tyrosine-kinase inhibitor

**G**âce à la compréhension du processus tumoral et les nombreuses recherches pharmacologiques, de nouvelles molécules ont été mises au point dans le but de moduler l'environnement tumoral.

Mis sur le marché il y a une quinzaine d'années, les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont révolutionné la prise en charge de nombreux cancers et nombreux sont les ITK actuellement commercialisés. Leur mécanisme d'action original permet de cibler leurs effets et donc de diminuer les événements indésirables par rapport aux chimiothérapies cytotoxiques dénuées de spécificité d'action. Ces nouvelles molécules présentent aussi l'avantage d'être administrées par voie orale et permettent donc une prise en charge ambulatoire, ce qui présente un intérêt économique mais également pour le confort de vie des patients.

### Propriétés pharmacologiques et indications

Les récepteurs à activité tyrosine kinase peuvent être divisés en deux groupes : les récepteurs tyrosine kinase et les récepteurs couplés à une tyrosine kinase. Ces derniers sont dépourvus d'activité enzymatique. Ainsi, la fixation de leur ligand favorise la dimérisation (ou trimérisation) du récepteur, permettant le recrutement et l'activation de tyrosine kinase cytosolique.

Les récepteurs tyrosine kinase sont composés de trois domaines : une région extracellulaire correspondant au domaine de liaison du ligand, une courte séquence

transmembranaire et une région intracellulaire qui possède le domaine à activité tyrosine kinase.

Les tyrosine kinases sont des protéines qui amplifient et contrôlent les nombreux signaux intracellulaires en favorisant des phosphorylations sélectives des résidus tyrosine sur d'autres protéines, voire sur elles-mêmes. Suite à leur activation, les kinases lient l'adénosine triphosphate (ATP) et le groupement phosphate terminal de l'ATP est transféré sur le substrat pour permettre son activation.

Les ITK sont des molécules de petite taille qui ont la capacité de diffuser à travers la membrane plasmique des cellules et d'interagir au niveau du site de fixation de l'ATP. Ces molécules assurent un blocage compétitif du site kinase ATP-dépendant qui empêche la phosphorylation de protéines cibles en aval du récepteur.

### Les inhibiteurs de BCR-Abl

Les ITK, dont le chef de file est l'imatinib, miment les effets de l'ATP en se fixant à la tyrosine kinase soluble *Breakpoint cluster region-Abelson* (BCR-Abl). Cette protéine est formée suite à une translocation chromosomique (chromosome Philadelphie) qui a pour conséquence la surexpression de la protéine kinase BCR-Abl impliquée dans la prolifération des cellules hématopoïétiques qui l'exprime. Ces molécules sont donc des inhibiteurs compétitifs puissants de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABI qui s'oppose à la prolifération des cellules porteuses de cette protéine. Par ailleurs, les inhibiteurs de BCR-ABI sont également capables d'inhiber l'activité

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail :

nicolas.clere@univ-angers.fr  
(N. Clere).

Tableau 1. Principales molécules inhibitrices de *Breakpoint cluster region-Abelson (BCR-Abl)*.

Indication	Molécule	Spécialité	Posologie
LMC Ph+	Imatinib	Glivec®	400 à 800 mg/jour (une à deux prises au cours d'un repas)
Syndromes myélodysplasiques/ myéloprolifératifs et hyperéosinophiliques associés à des réarrangements du gène du PDGFR chez l'adulte			
Tumeurs stromales gastrorésistantes			
LMC Ph+ résistante à l'imatinib	Nilotinib	Tasigna®	400 mg deux fois/jour avec prise à 12 heures d'intervalle et à distance des repas
	Bosutinib	Bosulif®	500 à 600 mg
	Dasatinib	Sprycel®	100 à 140 mg/jour en une à deux prises
	Ponatinib	Iclusig®	45 mg/jour

LMC Ph+ : leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif ; PDGFR : Platelet-derived growth factor.

Tableau 2. Principales molécules inhibitrices de l'*Epidermal growth factor receptor (EGFR)*.

Indication	Molécule	Spécialité	Posologie
Cancer du pancréas	Erlotinib	Tarceva®	100 à 150 mg/jour 1 heure avant ou 2 heures après le repas
CBNPC sans mutation activatrice d'EGFR			
CBNPC avec mutation activatrice d'EGFR	Géfitinib	Iressa®	250 mg/jour
	Afatinib	Giotrif®	40 à 50 mg/jour (1 heure avant ou 3 heures après le repas)
Cancer du sein HER+	Lapatinib	Tyverb®	1 250 mg en association avec la capécitabine ou 1 500 mg en association avec les inhibiteurs aromatase ou 1 000 mg en association avec le trastuzumab (1 heure avant ou après le repas)

CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules ; EGFR : Epidermal growth factor (EGF) ; HER : Human EGF receptor related.

d'autres kinases (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes ou *Platelet-derived growth factor* [PDGF] par exemple), ce qui explique les récentes extensions d'indications de certaines de ces molécules. La principale indication de l'imatinib est la leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse n'est pas possible ou en phase chronique, après échec de l'interféron alpha ou en cas de crise blastique. Parmi les autres inhibiteurs de BCR-Abl, le nilotinib, le bosutinib et le dasatinib présentent une affinité pour le site de liaison de l'ATP supérieure à celle de l'imatinib, ce qui justifie son utilisation dans le traitement des formes résistantes à l'imatinib [1,2]. Dans certaines LMC Ph+ porteuses d'autres mutations, le ponatinib sera préféré à l'imatinib en première intention (tableau 1).

Les inhibiteurs d'EGFR

Les inhibiteurs d'*Epidermal growth factor receptor* (EGFR) sont des inhibiteurs sélectifs de l'activité tyrosine kinase des récepteurs à l'EGF entraînant l'inhibition des voies de signalisation impliquées dans le contrôle de la prolifération cellulaire tumorale (tableau 2). L'erlotinib et le géfitinib, inhibiteurs de l'EGFR de première génération, sont utilisés à ces fins dans différentes tumeurs. Cependant, de nombreuses mutations activatrices du domaine tyrosine kinase de l'EGFR ont été rapportées dans différentes tumeurs, en particulier les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) [3], situation dans laquelle les inhibiteurs de première génération sont moins efficaces. La mise sur le marché de nouvelles molécules de seconde génération (lapatinib,

Tableau 3. Principales molécules inhibitrices des récepteurs aux <i>Vascular endothelial growth factor</i> (VEGFR).			
Indication	Molécule	Spécialité	Posologie
Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables et/ou métastatiques, chez l'adulte après échec de l'imatinib Tumeur neuro-endocrine du pancréas	Sunitinib	Sutent®	GIST : 50 mg/jour pendant quatre semaines avec fenêtre thérapeutique durant deux semaines Pancréas : 37,5 à 50 mg/jour en continu (adaptation posologique par palier de 12,5 mg)
	Axitinib	Inlyta®	10 à 20 mg/jour en deux prises
Cancer du rein avancé ou métastatique	Pazopanib	Votrient®	800 mg/jour en une prise
	Sorafénib	Nexavar®	800 mg en deux prises quotidiennes
Carcinome hépatocellulaire	Régorafénib	Stivarga®	160 mg/jour pendant 21 jours, puis une semaine d'arrêt
Cancer médullaire de la thyroïde non résécable ou métastatique	Vandétanib	Caprelsa®	300 mg/jour (dissolution possible dans 50 mL d'eau non gazeuse)

Tableau 4. Principales molécules inhibitrices de <i>B rearrangement activated fibrosarcoma</i> (B-RAF).			
Indication	Molécule	Spécialité	Posologie
Mélanome non résécable ou métastatique porteur de mutation B-RAF	Vémurafenib	Zelboraf®	1 920 mg/jour en deux prises
	Dabrafenib	Tafinlar®	300 mg/jour en deux prises

afatinib) a permis d'améliorer significativement la survie des patients porteurs de ces tumeurs [4].  
À l'exception du géfitinib, toutes ces molécules inhibitrices de l'EGFR doivent être prises à distance des repas (au moins une heure avant ou deux à trois heures après). En effet, la prise d'aliments peut augmenter l'exposition après une prise orale.

Les ITK des VEGFR

En agissant par compétition avec l'ATP au niveau de son site de fixation au *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), les ITK des récepteurs au VEGF (VEGFR), anti-angiogéniques, empêchent la phosphorylation des tyrosines kinases bloquant ainsi la transduction du signal. Ces inhibiteurs agissent préférentiellement sur le microenvironnement tumoral et notamment sur les cellules endothéliales constituant les néovaisseaux, mais ils exercent des effets inhibiteurs sur la prolifération cellulaire tumorale par des mécanismes indirects. Ces molécules inhibitrices de l'activité tyrosine kinase présentent l'avantage d'être multicycliques, à savoir qu'elles sont capables d'inhiber différentes kinases, autres que celles portées par les VEGFR. Ceci explique les nombreuses indications des molécules de ce groupe mais également l'apparition possible d'effets indésirables importants (tableau 3).

Les inhibiteurs de B-RAF

*B rearrangement activated fibrosarcoma* (B-RAF) est une kinase impliquée dans la régulation de la prolifération cellulaire. De nombreuses mutations de cette protéine ont été constatées dans des formes évoluées de mélanomes conduisant à une prolifération incontrôlée des cellules tumorales cutanées. Différents travaux ont rapporté que les inhibiteurs de B-RAF permettent d'obtenir, dans les formes métastasées de mélanomes, des taux de réponse significatifs et une survie augmentée par rapport aux molécules de référence [5-7]. Cependant, les effets indésirables cutanés sont importants et des cas d'échappement tumoral ont été rapportés avec ces molécules (tableau 4).

Les inhibiteurs de JAK

Les récepteurs couplés à une tyrosine kinase sont également ciblés par les ITK. Il s'agit des récepteurs aux cytokines qui ne possèdent pas d'activité enzymatique intrinsèque mais qui sont associés à des tyrosines cytoplasmiques, les *Janus* kinases (JAK). L'activation de ces kinases favorise l'activité de facteurs de transcription impliqués dans le contrôle de la prolifération des cellules sanguines. Actuellement, une seule molécule est commercialisée dans la prise en charge de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez la personne

atteinte de myélofibrose primitive ou secondaire à la maladie de Vasquez ou secondaire à la thrombocytopénie essentielle (30 à 40 mg/jour selon numération plaquettaire avec arrêt si plaquettes inférieures à 50 G/L). Selon les données de la littérature, 90 % des polyglobulies de Vasquez et 50 % des splénomégalies myéloïdes et des thrombocytopénies expriment une forme mutée de la protéine kinase JAK, entraînant une dérégulation de ses fonctions de signalisation avec une auto-inhibition de l'activité tyrosine kinase.

### Les inhibiteurs d'ALK

La protéine kinase *Anaplastic lymphoma kinase* (ALK) appartient à la superfamille des récepteurs à l'insuline. Douée d'une activité tyrosine kinase, cette protéine est retrouvée mutée, suite à une translocation, dans 5 % des adénocarcinomes bronchiques [8].

Actuellement, une seule molécule (dite inhibiteur d'ALK de première génération) est commercialisée et indiquée dans les cancers bronchiques non à petites cellules avancés ou métastatiques et positifs à ALK. Il s'agit du crizotinib (à raison de 500 mg en deux prises pour les gélules et 280 mg/m<sup>2</sup>/jour pour la solution buvable), qui présente l'avantage d'être inhibiteur de trois récepteurs à activité tyrosine kinase surexprimés dans les cancers bronchiques, dont le récepteur ALK.

### Les inhibiteurs de la BTK

La leucémie lymphoïde chronique est une hémopathie relativement fréquente qui est incurable, hormis si une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est réalisée. Cette pathologie est associée à une suractivation des voies de signalisation dépendantes du récepteur au lymphocyte B et notamment de la voie de la *Bruton tyrosine kinase* (BTK).

Tandis que les fonctions physiologiques de cette tyrosine kinase sont mal connues (chimiotactisme et adhésion des cellules B), une molécule actuellement commercialisée, l'ibrutinib, inhibe de manière non sélective la BTK dans la prise en charge des lymphomes à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaires, des leucémies lymphoïdes chroniques après échec d'au moins un traitement antérieur ou des patients souffrant d'une macroglobulinémie de Waldenström ayant reçu au moins une thérapeutique antérieure. Dans ce cas, la posologie est de 420 à 560 mg/jour en une prise.

### Effets indésirables des ITK

Comme les autres anticancéreux, les ITK peuvent être à l'origine d'effets indésirables, plus ou moins nombreux

et graves, pouvant être à l'origine de l'arrêt temporaire ou définitif du traitement. Ils peuvent détériorer la qualité de vie des patients mais également compromettre le bon déroulement du traitement. Il n'existe pas de données chiffrées décrivant les effets indésirables de l'ensemble des ITK. Seules des études par catégorie de molécules ont été réalisées et ont permis d'identifier les effets secondaires majeurs.

### Les affections cutanéomuqueuses

♦ **Le syndrome main-pied** survient très fréquemment au cours du premier mois de traitement avec la plupart des ITK, en particulier avec le sunitib, le lapatinib et le sorafénib. Cet effet indésirable est temporaire et dose-dépendant puisqu'il régresse spontanément lors d'une diminution de dose ou à l'arrêt définitif du traitement. Il évolue en trois grades :

- le grade 1 (léger), avec modifications cutanées minimales, sans douleur et éventuellement un léger érythème ;
- le grade 2 (moyen), avec modifications cutanées à type de desquamations, phlyctène, œdèmes associées à une douleur sans retentissement sur les activités quotidiennes ;
- le grade 3 (sévère), caractérisé par des modifications cutanées importantes et une douleur impactant considérablement les activités quotidiennes.

Les zones de pression des pieds (têtes de métatarses) et de microtraumatismes (cors ou durillons préexistants) sont préférentiellement affectées.

Les mains sont également touchées au niveau des articulations interphalangiennes ou métacarpophalangiennes et des zones de préhension. Le patient ressent, à terme, une inflammation importante associée à une douleur et une sensation de brûlure et de paresthésie.

♦ **Les stomatites et mucites** se caractérisent par une inflammation et une ulcération

de la muqueuse buccale. Le plus souvent induits par le sunitinib, le lapatinib et le géfitinib, ces effets indésirables évoluent en cinq grades, proposés par le *National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) [9] allant du grade 1, avec légère douleur ne gênant pas l'alimentation par voie orale au grade 5 pouvant induire la mort.

La phase d'initiation des stomatites s'explique par la formation de lésions directes, induites par les chimiothérapies, entraînant une altération des cellules de l'épithélium. Cette altération entraîne une réponse inflammatoire mobilisant différentes voies de signalisation qui contribue à la mort cellulaire par apoptose.



### Références

- [1] Boschelli F, Arndt K, Gambacorti-Passerini C. Bosutinib: a review of preclinical studies in chronic myelogenous leukaemia. *Eur J Cance*. 2010;46(10):1781-9.
- [2] Manley PW, Cowan-Jacob SW, Mestan J. Advances in the structural biology, design and clinical development of Bcr-Abl kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1754(1-2):3-13.
- [3] Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci*. 2007;98(12):1817-24.
- [4] Leduc C, Besse B. [Targeted therapies in non-small cell lung cancer in 2014]. [Article in French]. *Rev Mal Respir*. 2015;32(2):182-92.
- [5] Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507-16.
- [6] Sosman JA, Kim KB, Schuchter L et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012;366(8):707-14.
- [7] Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9839):358-65.
- [8] Blackhall F, Thatcher N, Booton R, Kerr K. The impact on the multidisciplinary team of molecular profiling for personalized therapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;79(2):101-3.
- [9] [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)

Une fois formées, les lésions d'ulcération douloureuses deviennent sujettes à la colonisation bactérienne, complication fréquente de ces effets indésirables.

◆ **Les toxicités à type de prurit, éruptions cutanées, rash, érythème ou encore dermite acnéiforme** sont observées avec quasiment tous les ITK et en particulier les inhibiteurs de l'EGFR ou de BCR-Abl. Une graduation des rashes et de la sécheresse cutanée a été proposée.

Ainsi, s'agissant du rash cutané :

- le grade 1 est caractérisé par des éruptions maculopapuleuses sans symptômes associés ;
- le grade 2 présente les mêmes symptômes couplés à un prurit ou d'autres symptômes tels que des desquamations localisées ou des lésions recouvrant au moins 50 % de la surface corporelle ;
- le grade 3 est associé à des lésions sévères, une érythrodermie généralisée ou des éruptions papuleuses ou vésiculeuses, ainsi que des desquamations recouvrant plus de 50 % de la surface corporelle ;
- le grade 4 est défini par une exfoliation généralisée ainsi qu'une dermatite ulcéraire ou bulleuse ;
- le grade 5 est caractérisé par le décès du patient [9].

La graduation de la sécheresse cutanée est basée sur trois niveaux :

- le grade 1, caractérisé par une sécheresse cutanée recouvrant au moins 10 % de la surface corporelle en absence d'érythème ou de prurit ;
- le grade 2, associé à une atteinte de 10 à 30 % de la surface corporelle avec érythème ou prurit entraînant des répercussions sur les activités de la vie quotidienne ;
- le grade 3, avec atteinte de plus de 30 % de la surface corporelle et prurit entraînant des répercussions sur les activités de la vie quotidienne.

◆ **Des péri-onychies et des lésions de l'ongle** caractérisées par une excroissance tissulaire vascularisée et friable sur ses replis cutanés latéraux peuvent être rencontrées chez les patients traités par les inhibiteurs de l'EGFR. Ces réactions s'expliqueraient par une inhibition du métabolisme de l'acide rétinolique dans lequel le récepteur à l'EGF serait impliqué. Elles peuvent se compliquer, les péri-onychies étant susceptibles de se surinfecter.

◆ **Une fragilité capillaire et/ou une alopécie** peuvent également être relevées. La voie de signalisation dépendante de l'EGFR est impliquée dans le cycle de formation du cheveu. En bloquant cette voie, les ITK conduisent à l'arrêt de propagation du cycle du cheveu et à la désorganisation de la formation du follicule pileux. Ces effets délétères sont temporaires et réversibles à l'arrêt ou en cas d'ajustement du traitement.

◆ **Une diminution des sécrétions lacrymales à l'origine d'une sécheresse oculaire** est associée à



© BSNP/Biophoto

Les toxicités à type de prurit, éruptions cutanées, rash, érythème ou encore dermite acnéiforme sont observées avec quasiment tous les inhibiteurs de tyrosine kinase.

l'utilisation des ITK. Elle provoque une gêne (sensation de grain de sable sous la paupière), des yeux rouges, des picotements, voire des brûlures et, parfois, une photophobie. Cet effet indésirable peut, dans certaines situations, se compliquer en conjonctivite bactérienne ou virale qu'il convient de surveiller pour éviter toute sévérité.

◆ **La sécheresse buccale et la dysgueusie** sont fréquemment décrites avec l'ensemble des molécules et en particulier avec le sunitinib (46 % des patients) [10,11]. Les cellules sensorielles présentes au niveau de la langue subissent une altération qui explique que les patients atteints de dysgueusie rapportent souvent une perte de la perception amère et acide.

### Les affections gastro-intestinales

◆ **Les diarrhées** sont très fréquentes lors d'un traitement par ITK (30 à 50 % des patients sous sorafénib, sunitinib ou imatinib) [12]. Cinq grades sont répertoriés (chez les patients non stomisés) :

- le grade 1, caractérisé par une augmentation d'au moins quatre selles par jour ;
- le grade 2, décrit comme une augmentation de quatre à six selles par jour ;
- le grade 3, avec une augmentation d'au moins sept selles par jour et/ou une incontinence nécessitant une hospitalisation ;
- le grade 4, pour lequel les conséquences peuvent être mortelles et une intervention médicale d'urgence est indiquée ;
- le grade 5, associé au décès du patient [9].

◆ **Les nausées et les vomissements** font partie, avec l'alopécie, des effets indésirables les plus redoutés sous chimiothérapie. Cinq grades sont distingués selon les

Tableau 5. Classification des nausées et vomissements chimio-induits.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausées	Perte d'appétit	Réduction des apports alimentaires sans perte de poids	Apport calorique ou hydrique insuffisant		
Vomissements	1/24 h	2 à 5/24 h	≥ 6/24 h	Risque vital	Décès

symptômes rencontrés (tableau 5) [9]. Une classification des anticancéreux permet d'identifier ces derniers selon qu'ils sont très faiblement (risque < 10 %), faiblement (risque compris entre 10 et 30 %), moyennement (risque compris entre 31 et 90 %) et hautement (risque > 90 %) émétisants. Ainsi, la plupart des ITK sont très faiblement émétisants, exceptés le nilotinib et l'imatinib qui le sont, respectivement, faiblement et moyennement.

Les troubles généraux

◆ **La fatigue** est inhérente à la maladie cancéreuse, mais peut être rapportée et accrue en sévérité en fonction des doses utilisées. Ainsi, la fatigue engendrée par l'utilisation de sorafénib ou de sunitinib est plus fortement ressentie trois à quatre semaines après l'instauration du traitement [12]. Toutefois, il est important d'identifier des causes de fatigue secondaires qui doivent être traitées avant toute prise en charge. Une hypothyroïdie, une anémie, une dépression, une insomnie, la douleur, la polymédication et/ou la malnutrition peuvent en être la cause.

◆ **Les douleurs musculosquelettiques** sont fréquemment décrites lors de l'utilisation de nilotinib, dasatinib et imatinib (40, 10 et 10 à 15 % respectivement) [13,14]. Les crampes musculaires sont d'une intensité légère à modérée et généralement localisées au niveau des mains, des pieds, des cuisses et des mollets. Elles peuvent survenir la nuit, en l'absence d'effort physique particulier mais également lors d'activité musculaire.

◆ **Les œdèmes péri-orbitaires** modérés sont très fréquents sous imatinib. Cette localisation s'explique par une distension plus importante du tégument à ce niveau. Ces manifestations peuvent se compliquer en cas de rétention hydrique très importante caractérisée par un œdème des membres, un épanchement pleural, une ascite et un œdème pulmonaire accompagné d'une prise de poids conséquente. Ce dernier paramètre est un facteur d'alerte important.

La toxicité hématologique

Les inhibiteurs de BCR-Abl ainsi que le sunitinib ou le sorafénib peuvent être à l'origine d'une toxicité hématologique à type de lymphopénie, neutropénie ou thrombopénie qu'il convient de contrôler (numération-formule

sanguine [NFS]) afin de s'assurer de l'absence de risque infectieux et hémorragique.

La toxicité cardiovasculaire

Certaines molécules (dasatinib, nilotinib, sunitinib, vandétanib, vémurafénib, crizotinib) entraînent parfois un allongement de l'espace QT dont les conséquences peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Par ailleurs, un risque d'insuffisance cardiaque nécessitant une surveillance de la fraction d'éjection ventriculaire peut être retrouvé avec le dasatinib, le sunitinib, le sorafénib et le lapatinib.

Grossesse et allaitement

Comme pour les autres thérapies ciblées, peu de données relatives à l'utilisation des ITK chez les femmes enceintes ou allaitantes sont disponibles. Toutefois, les études réalisées chez l'animal mettent en évidence une toxicité conduisant à des malformations fœtales justifiant de contre-indiquer ces molécules au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer. Si le traitement est prescrit à un homme, une congélation du sperme pourra être proposée avant son instauration. Le cas échéant, une contraception efficace sera envisagée.

Principales interactions médicamenteuses

La solubilité de plusieurs ITK est dépendante du pH. Ainsi, l'administration simultanée de ces molécules avec d'autres traitements augmentant le pH gastrique (anti-acides, inhibiteurs de la pompe à protons [IPP]) doit être évitée. Les ITK étant principalement métabolisés au niveau hépatique via le CYP3A4, les associations avec les inducteurs et les inhibiteurs sont donc déconseillées. S'agissant de l'imatinib, qui inhibe l'O-glycuronoconjugaison du paracétamol, il convient d'éviter cette association médicamenteuse.

En raison d'un risque d'augmentation de l'espace QT observé avec certains ITK, il est contre-indiqué d'associer ces molécules avec d'autres médicaments entraînant les mêmes effets, du fait d'un risque de torsade de pointe. La prudence est de mise lorsque les inhibiteurs de BCR-Abl sont associés aux anticoagulants ou à des antiagrégants plaquettaires. ▀

Références

[10] Motzer RJ1, Hutson TE, Tomczak P Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27(22):3584-90.

[11] Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. Ther Adv Med Oncol. 2010;2(1):51-63.

[12] Edmonds K, Hull D, Spencer-Shaw A et al. Strategies for assessing and managing the adverse events of sorafenib and other targeted therapies in the treatment of renal cell and hepatocellular carcinoma: recommendations from a European nursing task group. Eur J Oncol Nurs. 2012;16(2):172-84.

[13] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med. 2002;347(7):472-80.

[14] Mauro MJ, Deininger MW. Management of drug toxicities in chronic myeloid leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2009;22(3):409-29.

Déclaration de liens d'intérêts  
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Les inhibiteurs de mTOR

Bénédicte HANTRAYE  
Docteur en pharmacie  
Nicolas CLERE\*  
Maître de conférences  
des Universités

UFR Santé,  
département Pharmacie,  
16 boulevard Daviers,  
49045 Angers cedex, France

Indiqués en cancérologie et dans la prévention des rejets de greffe, les inhibiteurs de mTOR constituent une famille réduite de molécules au mécanisme d'action pharmacologique complexe et original. Malgré une iatrogénie importante, ces médicaments représentent une famille de molécules prometteuse dans la prise en charge des formes métastasées de cancer.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés  
Mots clés - cancer du rein ; effet indésirable ; évérolimus ; inhibiteur mTOR ; sirolimus ; thérapie ciblée

**mTORinhibitors.** Indicated in oncology and in the prevention of transplant rejections, mTOR inhibitors are a small family of molecules with a complex and original pharmacological action mechanism. Despite significant adverse effects, these drugs represent a promising family of molecules in the treatment of metastatic forms of cancer.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved  
Keywords - adverse effect; everolimus; kidney cancer; mTOR inhibitor; sirolimus; targeted therapy

Références

[1] Gibbons JJ, Abraham RT, Yu K. Mammalian target of rapamycin: discovery of rapamycin reveals a signaling pathway important for normal and cancer cell growth. *Semin Oncol.* 2009;36(Suppl3):S3-17.  
[2] [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)  
[3] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9637):449-56.  
[4] Gomez-Fernandez C, Garden BC, Wu S et al. The risk of skin rash and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48(3):340-6.

\*Auteur correspondant.  
Adresse e-mail :  
nicolas.clere@univ-angers.fr  
(N. Clere).

Cibles de molécules utilisées en prévention du rejet de greffe, la protéine *mammalian target of rapamycin* (mTOR) peut être inhibée en cancérologie afin de limiter le développement tumoral. Peu de spécialités sont actuellement commercialisées tandis que des résultats encourageants dans le traitement du cancer du rein métastaté ont été constatés.

Pharmacologie et indications

La protéine mTOR est une sérine/thréonine kinase. Ses rôles clés dans la régulation du métabolisme, de la croissance, de la progression du cycle et de la survie cellulaire en font une cible intéressante des nouvelles thérapies ciblées. Cette protéine se comporte comme un "capteur" intracellulaire et s'adapte à l'état de la cellule pour activer la traduction protéique ou moduler le métabolisme cellulaire selon la disponibilité des acides aminés, de l'oxygène et de l'énergie. Sa dérégulation est fréquemment décrite dans de nombreuses tumeurs solides (rein) ou dans certaines hémopathies malignes.

L'activation de cette protéine intracellulaire s'effectue par l'intermédiaire de signaux extracellulaires captés via les récepteurs membranaires aux facteurs de croissance ou par des signaux intracellulaires. Une activation pathologique de la voie de signalisation dépendante de mTOR serait retrouvée dans environ 50 % des cas de cancers, tous types confondus [1]. Les inhibiteurs de mTOR dérivent de la rapamycine, un antibiotique de la famille des macrolides. D'abord utilisée pour ses propriétés antifongiques, cette molécule présente également des propriétés immunosuppressives et antiprolifératives. Les inhibiteurs de mTOR exercent leurs effets suite à la formation d'un complexe avec l'immunophiline FKBP 12. Ce complexe se lie avec la protéine mTOR et s'oppose à son activation, donc à la phosphorylation des protéines cibles en aval de la protéine. Cette inhibition d'activité kinase empêche la croissance et la prolifération cellulaire, diminue la glycolyse des cellules tumorales et favorise des propriétés anti-angiogéniques de manière indirecte.

Tableau 1. Principaux inhibiteurs de mTOR.			
Indication	Molécule	Spécialité	Posologie
Cancer du sein (en association avec exemestane) Tumeur neuro-endocrine du pancréas	Évérolimus	Affinitor®	10 mg/jour
Cancer du rein (après échec des antiangiogéniques) Lymphome de cellules du manteau	Temsirolimus	Torisel®	Rein : 25 mg/semaine Hématologie : 175 mg/semaine pendant trois semaines, puis 75 mg/semaine



La famille des inhibiteurs de mTOR est composée de deux molécules (*tableau 1*).

### Principaux effets indésirables

Les effets indésirables des dérivés de la rapamycine peuvent être classés, selon le *National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) [2] en quatre grades en fonction de leur intensité et de leur gravité.

◆ **Les stomatites**, qui surviennent chez 44 % des patients sous évérolimus ou temsirolimus [3,4], sont le principal effet indésirable des inhibiteurs de mTOR. Il s'agit d'une inflammation de la muqueuse buccale qui se traduit par des ulcérations douloureuses de types aphtoïdes. Cet effet dose-dépendant apparaît généralement au cours des deux premiers mois de traitement [5] ; il est rarement grave, altérant cependant la qualité de vie des patients.

◆ **Une pneumopathie non infectieuse** de grade 1 à 4 peut survenir dans les six premiers mois de traitement par inhibiteurs de mTOR. La symptomatologie est peu spécifique (toux, dyspnée, hypoxie, fièvre), voire asymptomatique, et peut s'accompagner, rarement, d'un épanchement pleural.

◆ **Des hyperglycémies et des dyslipidémies** (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie) sont fréquemment rapportées chez des patients sous inhibiteurs de mTOR. Ces effets indésirables peuvent s'expliquer par une inhibition des propriétés de la protéine mTOR dans la régulation du métabolisme cellulaire.

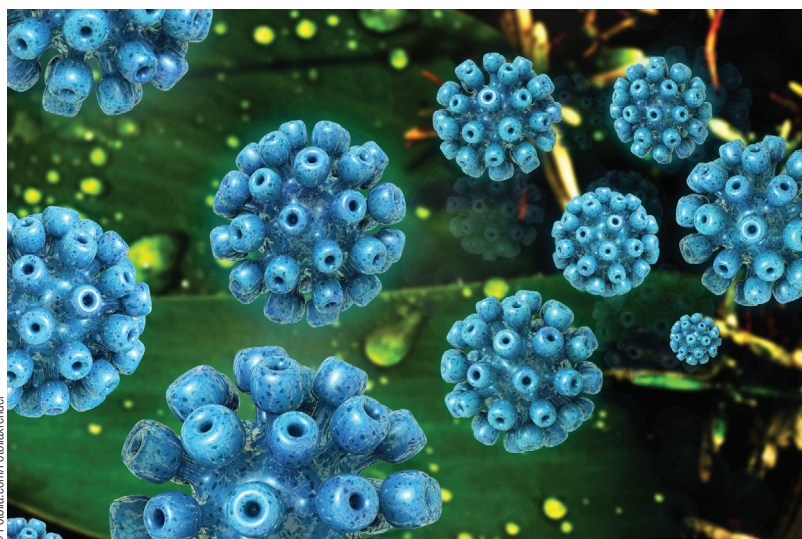
◆ **Les patients sont plus sensibles aux infections bactériennes, fongiques, virales et parasitaires** en raison des propriétés immunosuppressives des inhibiteurs de mTOR.

Des cas de réactivations d'infections ont été décrits, notamment d'hépatite B mortelles. Un titrage des anticorps anti-HBV (virus de l'hépatite B) est conseillé avant le début du traitement afin d'instaurer un traitement antiviral prophylactique si besoin [6].

Par ailleurs, toute infection préexistante doit être traitée jusqu'à guérison complète avant l'instauration d'un traitement.

◆ **Une toxicité cutanée** peut se manifester sous inhibiteurs de mTOR, comme avec les autres thérapies ciblées. Ainsi, des cas de xérose, eczéma, éruption acnéique ou maculo-papuleuse ont été rapportés. Bien que la régression soit souvent spontanée, la prise en charge de ces effets indésirables est importante car elle peut être à l'origine d'une interruption de traitement.

◆ **D'autres toxicités** communes à tous les traitements anticancéreux peuvent être retrouvées sous inhibiteurs



Du fait des propriétés immunosuppressives des inhibiteurs mTOR, les patients sont plus sensibles aux infections notamment aux hépatites B mortelles pour lesquelles des cas de réactivation ont été observés.

de mTOR : hématologique (neutropénie, thrombopénie, anémie), générale (fatigue, asthénie, anorexie) ou gastro-intestinale (nausées, vomissements, diarrhée).

### Grossesse et allaitement

Il existe peu de données relatives à l'utilisation des inhibiteurs de mTOR chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Toutefois, les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité conduisant à des mal-

formations fœtales justifiant de contre-indiquer ces médicaments au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer.

Si le traitement est prescrit à un homme, une congélation du sperme pourra être proposée avant son instauration. Le cas échéant, une contraception efficace sera envisagée.

### Interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs de mTOR sont des molécules métabolisées au niveau hépatique par le CYP3A4 et la glycoprotéine P. Ainsi, il convient d'éviter les associations médicamenteuses avec des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques susceptibles de déséquilibrer le traitement anticancéreux. ▶

### Références

- [5] Porta C, Osanto S, Ravaud A et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011;47(9):1287-98.
- [6] Di Lorenzo G, Porta C, Bellmunt J et al. Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. *Eur Urol*. 2011;59(4):526-40.

Déclaration de liens d'intérêts  
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.



# Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées

Amélie LEROUX  
Docteur en pharmacie  
Nicolas CLERE\*  
Maître de conférences  
des Universités

UFR Santé,  
département Pharmacie,  
16 boulevard Daviers,  
49045 Angers cedex, France

**Les effets indésirables induits par les thérapies ciblées anticancéreuses sont fréquents et nombreux. Les patients et les familles se tournent souvent vers le pharmacien d'officine pour bénéficier de conseils de prévention et être rassurés. L'officinal dispose de nombreuses spécialités adaptées à chacune des situations. De plus, le rappel des règles hygiéno-diététiques élémentaires contribue à prévenir et à appréhender au mieux les réactions au traitement.**

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

**Mots clés** - anticancéreux ; conseil officinal ; effet indésirable ; prévention ; thérapie ciblée ; toxicité

**Prevention and management of the adverse effects of targeted therapies.** The adverse effects of targeted cancer therapies are frequent and numerous. Patients and families often turn to the pharmacist for prevention advice and for reassurance. The pharmacist can offer numerous specialities adapted to each situation. Furthermore, they can also improve the prevention and understanding of the responses to treatment by reminding patients of relevant personal health practices and dietary recommendations.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

**Keywords** - anticancer drugs; pharmacy advice; prevention; side effect; targeted therapy; toxicity

**B**ien que le mécanisme d'action des nouvelles thérapies en cancérologie soit plus ciblé que celui des chimiothérapies cytotoxiques, il est important de considérer leur importante morbidité. Des effets indésirables, très différents de ceux rencontrés avec des molécules plus anciennes, ont été décrits. Ces derniers peuvent avoir des conséquences sur la qualité de vie des patients mais également sur l'observance du traitement et être à l'origine de modifications des posologies, voire d'arrêts délétères du traitement. Il convient donc de bien connaître les effets indésirables possibles avec ces nouvelles molécules et proposer une prise en charge adaptée pour prévenir et/ou traiter ces toxicités.

## Effets indésirables cutanéomuqueux

Les thérapies ciblées génèrent très couramment des réactions cutanéomuqueuses, en général invalidantes.

## Le syndrome main-pied

♦ **Le traitement du syndrome main-pied est relativement important** car même si le pronostic vital n'est pas engagé, cette manifestation a un retentissement majeur sur le confort et la qualité de vie du patient. Ainsi, sa prise en charge doit être rigoureuse et débiter avant le début du traitement en informant le patient de ce risque et en lui décrivant précisément les prodromes et symptômes liés afin qu'il puisse détecter son apparition le plus tôt possible.

### Encadré 1. Syndrome main-pied : le conseil du pharmacien

Le pharmacien a pour mission de donner des conseils préventifs et d'aider le patient souffrant d'un syndrome main-pied lors du choix des crèmes hydratantes. Cependant, il doit l'inciter à consulter son médecin dès l'apparition des premières lésions ou s'il les juge trop importantes pour n'être traitées que par des crèmes kératolytiques.

♦ **Différentes mesures de prévention** doivent être prises (encadré 1) [1,2] : éviter l'exposition au soleil (se protéger avec des vêtements couvrants et privilégier une protection solaire au moins d'indice 50 le cas échéant), porter des gants lors de certaines tâches à risque et traumatisantes, éviter le contact avec de l'eau trop chaude susceptible de potentialiser les douleurs et les paresthésies. Par ailleurs, la marche pieds nus est déconseillée et il est important d'éviter le port de chaussures trop serrées et/ou à talons hauts et de privilégier celui de chaussettes en coton. Une attention particulière doit être portée à l'hygiène des pieds et il convient d'éviter les traumatismes, notamment en début de traitement, mais également de surveiller l'apparition de lésions au niveau des mains et/ou des pieds. Avant la mise en place d'un traitement par thérapies

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail :  
nicolas.clere@univ-angers.fr  
(N. Clere).

ciblées, une consultation chez un pédicure-podologue permettra de réaliser un examen des pieds afin de localiser et traiter les zones d'hyperkératose préexistantes et de réaliser, le cas échéant, des semelles orthopédiques spécifiques afin d'effectuer une mise en décharge.

◆ **Des recommandations selon les grades d'évolution** ont été proposées [3], bien qu'aucune étude randomisée n'ait permis d'élaborer de consensus sur le traitement du syndrome main-pied.

Au grade 1, le traitement anticancéreux peut être poursuivi sans modification des doses. Les patients doivent éviter le contact avec l'eau très chaude et utiliser des crèmes hydratantes kératolytiques composées d'environ 20 à 40 % d'urée ou de 6 % d'acide salicylique. Un suivi régulier des mains et des pieds est mis en place dans les semaines suivantes afin d'observer l'évolution des symptômes.

Au grade 2, ces recommandations doivent être poursuivies. En parallèle, l'application d'un dermocorticoïde (clobétasol à 0,05 % par exemple), deux fois par jour, peut être préconisée. Afin de diminuer la douleur, des topiques antalgiques à base de lidocaïne 2 % peuvent être utilisés en application locale. En l'absence d'évolution, la prise d'antalgiques systémiques (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, codéine) sera envisagée. Une évaluation des fonctions rénales devra être réalisée et c'est la raison pour laquelle la délivrance de ces molécules sur prescription médicale sera privilégiée. En parallèle, une diminution de 50 % de la dose totale d'anticancéreux pendant sept à huit jours, jusqu'à amélioration des symptômes au grade 1 ou 0, peut être décidée.

Au grade 3, les mesures précédemment décrites doivent être poursuivies et le traitement anticancéreux être interrompu pendant au moins sept jours jusqu'à évolution favorable vers un grade 1 ou 0. Le traitement est ensuite repris à 50 % de la dose initiale. Si le syndrome ne s'aggrave pas de nouveau, les posologies peuvent être augmentées jusqu'à la dose complète.

Une fois l'érythème traité, des zones de lésions hyperkératosiques peuvent se former. Dans ce cas, il est recommandé d'appliquer deux fois par jour un topique inhibant la prolifération des kératinocytes. Ainsi, les spécialités à base de tazarotène 0,1 % (indiquées dans le traitement du psoriasis), de fluorouracile 5 % ou une préparation magistrale composée d'au moins 40 % d'urée peuvent être délivrées sur prescription médicale.

## Les stomatites et les mucites

◆ **Relativement douloureuses et gênantes, les stomatites et les mucites non compliquées peuvent être prévenues ou traitées** par des modifications d'hygiène de vie (encadré 2). Sur la base d'anciennes recommandations établies par des experts internationaux [4], la prise



© Fotolia.com/terex

Avant la mise en place d'un traitement par thérapies ciblées, une consultation chez un pédicure-podologue permettra de réaliser un examen des pieds afin de traiter les zones d'hyperkératose préexistantes.

en charge de ces effets indésirables vise à utiliser des protocoles de soins bucco-dentaires qui comprennent l'éducation du patient et l'utilisation d'une analgésie auto-contrôlée (morphine) pour traiter les douleurs.

◆ **Un bilan bucco-dentaire est recommandé avant la mise en place du traitement anticancéreux** afin de réaliser détartrage et avulsions dentaires éventuels.

◆ **Une élimination soigneuse et fréquente de la plaque dentaire** est requise afin de prévenir la mucite. Ainsi, l'hygiène bucco-dentaire doit être rigoureuse et il est important de rappeler au patient quelques règles simples. L'utilisation d'une brosse à dents extra-souple en nylon, de brossettes interdentaires et du fil de soie dentaire doit être privilégiée. Afin d'éviter les traumatismes, les brosses à dents électriques ainsi que les cure-dents sont à proscrire. Un brossage des dents après chaque repas avec une pâte gingivale, en exerçant un mouvement de la gencive vers la dent par balayage et sans appuyer, peut être envisagé. Les patients disposant de prothèses dentaires doivent

### Encadré 2. Stomatites et mucites : le conseil du pharmacien

En prévention des problèmes bucco-dentaires, des bains de bouche (huit à dix par jour) au bicarbonate de sodium 1 % peuvent être réalisés quotidiennement (il est nécessaire de conserver la solution en bouche au moins 30 secondes à une minute avant de la recracher) à distance des repas. L'utilisation d'antiseptiques à base d'alcool, de chlorhexidine et d'antifongiques est contre-indiquée en prévention des mucites.

les enlever et les nettoyer très régulièrement.

◆ **S'agissant de l'alimentation**, il convient de favoriser les aliments qui stimulent la production de salive (chewing-gum sans sucre, jus de fruits peu sucrés, fruits frais ou secs...) mais d'éviter tous ceux susceptibles d'entraîner des microlésions buccales et/ou une sensation douloureuse.

◆ **Enfin, en cas d'apparitions de lésions douloureuses** de grade 1 au minimum, le patient doit être orienté vers son médecin pour une prise en charge rapide. La douleur peut être traitée par application de lidocaïne 2 % en gel directement sur les lésions douloureuses toutes les quatre heures ou, en cas de forte intensité, en effectuant des bains de bouche (bicarbonate de sodium/antifongique) enrichis en morphine 2,4 % toutes les quatre heures à distance des repas.

### Les éruptions cutanées, le prurit et les rashes

La prévention du prurit et des rashes, fréquemment décrits avec les thérapies ciblées, passe par la mise en place d'un traitement visant à hydrater la peau au moins deux fois par jour en privilégiant les émoullients sans alcool (*encadré 3*). Il est déconseillé de s'exposer au soleil et recommandé, le cas échéant, d'appliquer une crème solaire d'indice au moins égal à 20.

◆ **Diverses recommandations ont été proposées pour prévenir ou traiter une toxicité cutanée** apparue suite à l'utilisation d'un traitement par molécules inhibant l'activité du récepteur à l'*Epidermal growth factor* (EGF) [5,6].

En cas de toxicité légère, avec une réaction localisée et peu de symptômes, sans surinfection ni impact sur les activités de la vie quotidienne, il est recommandé de ne pas modifier le dosage du traitement anticancéreux et de traiter les lésions à l'aide d'un topique à l'hydrocortisone (1 à 2,5 %).

En cas de réaction cutanée généralisée, accompagnée de prurit, ayant un impact minime sur les activités de vie

quotidienne et sans signe de surinfection (toxicité moyenne), les lésions peuvent être traitées avec un dermocorticoïde sans qu'il soit nécessaire de modifier le dosage de l'anticancéreux. Si la toxicité est sévère, avec une réaction cutanée généralisée accompagnée d'un prurit sévère, et a un impact important sur les activités de la vie quotidienne avec un fort potentiel de surinfection, il est conseillé de réduire la posologie du traitement anticancéreux et d'envisager une prise en charge par méthylprednisolone par voie orale.

Si la toxicité ne diminue pas après deux à quatre semaines malgré tout, il peut être envisagé de changer de traitement anticancéreux tout en conservant celui des lésions jusqu'à diminution des symptômes.

◆ **Le rash acnéiforme** est la toxicité dermatologique la plus observée pendant les premières semaines de traitement par inhibiteurs du récepteur à l'EGF. Il est donc recommandé de mettre en place un traitement préventif basé sur l'application d'hydrocortisone 1 % associée à une crème hydratante (et une crème solaire en cas d'exposition solaire). En parallèle, la prise orale de doxycycline 100 mg deux fois par jour est conseillée durant les six à huit premières semaines de traitement. En cas d'insuffisance rénale, la prise de minocycline (100 mg/jour) peut être proposée tout mettant en garde le patient vis-à-vis des propriétés photosensibilisantes de cette molécule. Par ailleurs, il peut être suggéré pour le traitement curatif du rash d'appliquer des topiques à base de clindamycine 1 % en association avec la prise orale de doxycycline (100 mg deux fois/jour) ou de minocycline (100 mg une fois/jour) en cas d'insuffisance rénale, par exemple.

◆ **Le prurit** est un effet indésirable fréquemment retrouvé en cas de traitement par inhibiteurs des récepteurs à l'EGF, et peut accompagner les effets cutanés décrits ci-dessus. Afin de lutter contre la peau sèche, il est recommandé d'utiliser des huiles de bain ou des savons doux hydratants et d'appliquer régulièrement une crème hydratante. Le traitement curatif consiste à appliquer des dermocorticoïdes (hydrocortisone 1 %, fluticasone 0,05 %, triamcinolone ou désoside 0,05 %) et à prendre des antihistaminiques par voie orale (loratadine ou hydroxyzine).

### Les toxicités unguéales

Il n'existe pas de recommandation concernant la prise en charge des atteintes unguéales associées aux traitements par les ITK. Toutefois, quelques conseils et règles peuvent être proposés afin d'éviter ces effets toxiques et les éventuelles complications. Afin d'éviter les traumatismes périunguéraux et prévenir les surinfections, le port de chaussures confortables est recommandé ainsi que la coupe des ongles (éviter les manucures agressives) et le port de gants lors du ménage ou de la vaisselle.

#### Encadré 3. Éruptions cutanées, prurit et rashes : le conseil du pharmacien

L'application des topiques prenant en charge les toxicités cutanées doit être envisagée durant au moins sept jours au-delà de la réduction des lésions dermatologiques. Toutefois, la vigilance est de mise avec les dermocorticoïdes qui, utilisés au long cours, peuvent favoriser les surinfections bactériennes ou virales. L'utilisation de ces topiques ne doit donc pas excéder 14 jours sans interruption. En cas d'utilisation prolongée, les périodes de traitement de 14 jours doivent être entrecoupées de phases d'arrêt de sept jours.

## L'alopecie

L'alopecie est particulièrement redoutée par les patients sous chimiothérapie. Si la perte des cheveux est peu fréquente sous ITK, quelques conseils pour la prévenir peuvent être utiles : se couper les cheveux relativement courts pour éviter les chutes par plaques inesthétiques traumatisantes et proscrire l'utilisation de teinture ou de tout autre produit agressif. Enfin, si la gêne est trop importante, le port de turbans, foulards ou prothèse capillaire peut s'envisager.

S'agissant des casques réfrigérants, peu de données ont été rapportées en raison de leur faible utilisation sous ITK. En effet, ces traitements sont administrés par voie orale, à domicile et les casques réfrigérants, d'utilisation assez contraignante, sont plutôt réservés à l'usage hospitalier en cas d'administration parentérale de chimiothérapies cytotoxiques. Par ailleurs, aucune étude n'a permis de mettre en évidence le bénéfice d'un traitement par cystine et/ou vitamine B<sub>6</sub> ou minoxidil en cas de traitement par les ITK.

## La sécheresse oculaire et le risque de conjonctivite

◆ **Quelques conseils d'hygiène de vie** peuvent être proposés dès la mise en place des thérapies ciblées. Ainsi, il est recommandé d'arrêter le tabac afin de limiter les expositions à la fumée. De même, les lieux climatisés ou faiblement humides ainsi que les longues périodes passées devant les écrans d'ordinateur sont à proscrire. En cas d'exposition au vent ou au soleil, il est préférable de porter des lunettes de soleil. De plus, une alimentation enrichie en oméga 3 et 6, ainsi que la consommation d'au moins deux litres d'eau par jour sont conseillées. Enfin, le port de lentilles de contact doit être évité et le lavage régulier des mains favorisé afin de limiter le manuportage des germes.

◆ **En cas de sécheresse oculaire légère**, l'utilisation de solutions salines peut être conseillée comme les larmes artificielles, les collyres à base de povidone ou d'acide polyvinyle. Ces collyres sont généralement bien tolérés et présentent une faible rémanence.

◆ **En cas de sécheresse oculaire modérée**, des substituts lacrimaux, plus visqueux, sont utilisés tels que les carbomères de lubrification capables de capter l'eau, les dérivés de cellulose qui ont un bon pouvoir de rétention hydrique et une forte viscosité, l'hydroxypropyl-guar qui présente une forte viscosité ainsi qu'une longue rémanence, et les polymères d'acide hyaluronique.

◆ **Pour lutter contre les sécheresses oculaires importantes**, des correcteurs de sécrétion lacrymale (pilocarpine, anétholtrithione) par voie orale peuvent être prescrits.

Une surveillance régulière et fine permettra de détecter au plus vite une inflammation, des rougeurs au niveau



Si la gêne provoquée par l'alopecie est trop grande, le port de turbans, foulards ou prothèse capillaire peut s'envisager.

des paupières ou encore un écoulement anormal de sécrétions lacrymales. En cas de conjonctivite supposée non compliquée, un lavage oculaire suivi de l'instillation d'antiseptiques locaux peut être proposé. En cas d'écoulement purulent, une consultation médicale sera nécessaire en vue de la prescription d'un collyre ou d'une pommade antibactérienne (tobramycine, rifamycine...).

## La sécheresse buccale et la dysgueusie

La sécheresse buccale et la dysgueusie, bien que rarement compliquées, sont très souvent gênantes. Ces troubles peuvent entraîner une diminution de l'apport alimentaire, donc une perte de poids pouvant mettre en danger la santé du patient ainsi que la réussite du traitement. La sécheresse buccale peut aussi favoriser la formation de caries et empêcher une reminéralisation correcte de l'émail des dents.

L'hyposialie peut être traitée, par voie orale, par les mêmes molécules que celles utilisées contre la sécheresse oculaire. Des substituts salivaires, de composition proche de celle de la salive, peuvent être pulvérisés quatre à huit fois par jour sur la muqueuse buccale. Des eaux thermales en spray peuvent également être utilisées pour leurs propriétés apaisante, anti-irritante et adoucissante. Enfin, une revue de la littérature ayant pour objectif d'évaluer la prise en charge de la



### Encadré 4. Diarrhée : le conseil du pharmacien

Des conseils diététiques sont utiles dès les premiers symptômes : proscrire les aliments risquant d'aggraver la diarrhée (riches en fibres ou en lactose ou encore épicés, alcool, jus de fruits, boissons à base de caféine) et privilégier ceux qui ralentissent le transit intestinal (bananes, riz, pain grillé) ainsi qu'une consommation conséquente d'eau (au moins 2 litres par jour).

sécheresse buccale et de la dysgueusie sous sunitinib a confirmé l'intérêt de consommer des aliments savoureux légèrement épicés ou encore des bonbons durs ou des gommes à la menthe qui permettent de diminuer les sensations amères ou métalliques [7].

### Effets indésirables gastro-intestinaux

Les troubles digestifs peuvent être pris en charge par des mesures prophylactiques et hygiéno-diététiques.

#### La diarrhée

♦ **Selon la gravité des symptômes, différentes mesures** peuvent être envisagées (*encadré 4*) [8].

Les patients présentant des diarrhées de grade 1 ou 2, sans complications ni facteurs de risque, peuvent être pris en charge par de simples mesures hygiéno-diététiques mais une consultation s'impose en cas de fièvre et/ou d'étourdissements. Pour les diarrhées de grade 2, le traitement anticancéreux doit être maintenu mais une réduction des doses peut être envisagée (une dose de lopéramide de 4 mg suivie d'une dose de 2 mg toutes les 4 heures après chaque selle liquide). Pour les patients présentant une diarrhée de grade 1 ou 2, avec un ou des signes de complications (crampes, nausées, vomissements, fièvre, neutropénie, déshydratation), ou de grade 3 ou 4, une admission en milieu hospitalier s'impose. L'injection d'une dose d'octréotide (100 à 150 µg) sera réalisée et des antibiotiques (fluoroquinolone par exemple) seront, si besoin, administrés par voie intraveineuse. Le traitement anticancéreux devra être arrêté jusqu'à disparition des complications et, lors de sa reprise, des doses réduites seront proposées.

#### Les nausées et vomissements

Afin de diminuer le risque d'apparition des nausées et vomissements, des principes actifs peuvent être administrés au cours des repas (lorsque cela est possible).

Si cela est insuffisant, la dose peut être fractionnée et prise à des repas séparés (par exemple 400 mg/jour, en deux fois 200 mg).

Les thérapies ciblées étant des molécules faiblement ou moyennement émétisantes, les recommandations pour prévenir les nausées et les vomissements sont basées sur la prise d'anti-émétiques antagonistes des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> (métoclopramide, dompéridone...). En cas d'échec ou d'intolérance, l'administration d'un sétron (ondansétron, granisétron) en prise unique journalière, par voie orale 1 heure avant la prise de l'anticancéreux, peut être envisagée [9].

### Troubles généraux

Les troubles généraux dont peuvent souffrir les patients sous thérapie ciblée rassemblent la fatigue, les douleurs musculo-squelettiques et les crampes.

#### La fatigue

♦ **Bien qu'il soit difficile de distinguer la fatigue inhérente à la maladie de celle consécutive au traitement**, il est important de prendre en charge cet effet secondaire en conseillant, en premier lieu, les patients sur les moyens de prévention. La planification d'activités diverses, dans la semaine, la demande d'aide auprès de l'entourage en cas d'activités physiques importantes, les techniques de relaxation réduisant le stress (yoga, hypnose, méditation) ou les activités

distrayantes (musique, lecture) peut être suggérée.

♦ **Le traitement de la fatigue liée au cancer le plus efficace semble être l'activité physique** légère à modérée (*encadré 5*). La théorie soutenant l'exercice physique comme traitement de la fatigue repose sur le

L'apparition ou l'aggravation d'une hypertension artérielle préexistante est très fréquente chez les patients sous thérapies ciblées

### Encadré 5. Programme d'entraînement adapté au patient cancéreux

Lors de l'instauration d'un programme d'entraînement, plusieurs paramètres doivent être pris en compte comme le statut physique initial du patient, l'âge, le sexe, le type de cancer et le traitement. L'intensité, la fréquence, la durée et la progression de l'activité physique pourront ainsi être déterminées. Un suivi important doit être mis en place si les patients sont porteurs de métastases osseuses (risque de fractures) ou cérébrales (risque de chutes) et en cas de thrombopénie (risque de saignement). Les autres mesures, non pharmacologiques, telles qu'une supplémentation diététique hyperprotéinée, une bonne hydratation et des traitements vitaminiques, n'ont pas été évaluées scientifiquement.

fait que la réduction de la capacité physique est engendrée par une diminution de l'activité pendant les traitements et l'accumulation des effets toxiques des anticancéreux. Ainsi, la fatigue est augmentée lorsque les patients veulent réaliser des activités de la vie courante car ils doivent fournir des efforts plus importants et donc dépenser plus d'énergie. Ce phénomène est appelé le "déconditionnement".

Un entraînement physique permet ainsi de réduire, voire d'éviter la perte des capacités générant une diminution des efforts à fournir ainsi que de la fatigue. L'exercice physique permettrait une diminution de 50 % de l'asthénie [10].

## Les douleurs musculosquelettiques et les crampes

Les douleurs musculaires sont la plupart du temps gérées sans réduction des doses d'anticancéreux et conduisent rarement à l'arrêt du traitement. Un bon apport hydrique et une supplémentation orale en calcium et en magnésium permettent de traiter les crampes musculaires (la dose journalière de calcium recommandée est d'environ 1 500 mg). Les douleurs osseuses, qui tendent à diminuer au cours du traitement, peuvent être prises en charge par des antalgiques de palier 1 (paracétamol).

## Troubles cardiovasculaires

Hypertension artérielle et autres troubles cardiovasculaires peuvent être retrouvés avec les thérapies ciblées.

## L'hypertension artérielle

◆ **L'apparition ou l'aggravation d'une hypertension artérielle (HTA) préexistante** (> 140/90 mm Hg) est très fréquente chez les patients sous thérapies ciblées, en particulier sous anti-*Vascular endothelial growth factor receptor* (VEGFR). Cette réaction survient au cours des premières semaines de traitement et est le plus souvent d'intensité légère à modérée. Les patients doivent être informés du risque élevé d'HTA et être sensibilisés aux signes d'alerte (céphalées, troubles visuels, valeurs tensionnelles > 140/90 mmHg, trois jours de suite ou augmentation de la valeur diastolique > 20 mmHg par rapport à la valeur initiale) afin de prendre contact avec leur médecin.

◆ **La prise en charge** de cet effet indésirable dépend de son grade. Ainsi, dès le grade 2, il est conseillé de mettre en place un traitement antihypertenseur ou d'augmenter les posologies si ce dernier est déjà en place. Il n'existe pas de recommandations clairement établies concernant le choix de l'antihypertenseur. Cependant, il est préférable d'utiliser un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine

### Thrombopénie et risque hémorragique

Chez les patients présentant des thrombopénies, le risque hémorragique est significativement augmenté. Les hémorragies les plus graves sont gastro-intestinales, respiratoires ou cérébrales, alors que l'épistaxis est la manifestation la plus fréquente. Un suivi par numération de formule sanguine régulier est requis et, chez les patients sous anticoagulants, la surveillance de l'*International normalized ratio* (INR) doit être renforcée.

[11]. Les diurétiques doivent être employés avec prudence en raison du risque d'insuffisance rénale, de même que les  $\beta$ -bloquants en raison du risque d'allongement de l'espace QT. Les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques, diltiazem et vérapamil, sont contre-indiqués car ce sont des inhibiteurs du cytochrome P<sub>450</sub> 3A4 (CYP3A4). Enfin, certains inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques (amlodipine, nifédipine et nicardipine) sont déconseillés car ce sont des substrats du CYP3A4.

◆ **L'arrêt temporaire de l'anti-VEGFR doit être envisagé** en cas de non-contrôle de la tension artérielle malgré l'utilisation d'antihypertenseurs, d'HTA symptomatique, de pression artérielle diastolique > 110 mmHg ou d'HTA de grade 3. La reprise du traitement ne sera alors possible qu'une fois le contrôle de la tension obtenu, d'abord à demi-dose, puis à pleine dose si la tension est totalement contrôlée. Dans le cas du sunitinib, dont l'administration est discontinuée, le traitement antihypertenseur peut être diminué lors des semaines de pause thérapeutique, après avis médical.

◆ **Un contrôle de la pression artérielle doit être réalisé** avant l'instauration d'un anti-angiogénique. En cas de chiffres tensionnels  $\geq$  140/90 mmHg, un traitement est requis. Le suivi tensionnel doit s'effectuer au minimum une fois par semaine pendant le premier mois de traitement, puis de façon mensuelle. Pour cela, il est conseillé aux patients de s'équiper d'un appareil d'automesure tensionnelle.

## Les troubles cardiaques

◆ **La toxicité cardiaque est fréquente avec les anti-VEGF**, en particulier le sunitinib. Elle peut se manifester de différentes manières et lorsque la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche est supérieure à 50 %, une interruption du traitement est nécessaire. Il convient donc de vérifier la fraction d'éjection ventriculaire gauche des patients par échographie cardiaque avant l'instauration du traitement. Par ailleurs, l'association avec des médicaments torsadogènes ou allongeant l'espace QT doit être évitée ou susciter une attention particulière.

◆ **Quelques événements thromboemboliques** ont également été rapportés sous anti-VEGFR. Il convient

## Références

- [1] Autier J, Escudier B, Wechsler J. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol*. 2008;144(7):886-92.
- [2] Manchen E, Robert C, Porta C. Management of tyrosine kinase inhibitor-induced hand-foot skin reaction: viewpoints from the medical oncologist, dermatologist, and oncology nurse. *J Support Oncol*. 2011;9(1):13-23.
- [3] Lacouture ME, Wu S, Robert C et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist*. 2008;13(9):1001-11.
- [4] Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9Suppl):2026-46.
- [5] Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*. 2007;12(5):610-21.
- [6] Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011;19(8):1079-95.
- [7] Grünwald V, Kalanovic D, Merseburger AS. Management of sunitinib-related adverse events: an evidence- and expert-based consensus approach. *World J Urol*. 2010;28(3):343-51.
- [8] Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2918-26.

### Références

- [9] Durand JP, Madelaine I, Scotté F. Guidelines for prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Bull Cancer. 2009;96(10):951-60.
- [10] Mock V. Evidence-based treatment for cancer-related fatigue. J Natl Cancer Inst Monogr. 2004;32:112-8.
- [11] Halimi JM, Azizi M, Bobrie G et al. [Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy]. [Article in French]. Nephrol Ther. 2008;4(7):602-15.
- [12] Haute Autorité de santé (HAS). Guide du parcours de soins. Actes et prestations affection de longue durée. Diabète de type 1 et diabète de type 2. Mars 2014. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap\\_diab\\_actualis\\_3\\_juillet\\_07\\_2007\\_07\\_13\\_11\\_43\\_37\\_65.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_diab_actualis_3_juillet_07_2007_07_13_11_43_37_65.pdf)

donc d'évaluer le risque avant instauration du traitement. Un antécédent d'événement thromboembolique inférieur à six mois est une contre-indication à la prise d'un anti-VEGFR.

### Les troubles hématologiques

Certaines thérapies ciblées, toxiques pour les cellules sanguines, entraînent des effets qu'il convient de prévenir afin d'éviter toute complication.

◆ **S'agissant des autres effets toxiques hématologiques, les neutropénies et les lymphopénies** sont très fréquentes. Dans ce cas, le risque d'infection étant augmenté, en cas de fièvre, les patients doi-

vent prévenir leur médecin traitant qui mettra éventuellement en place un traitement antibiotique. En prévention, les patients doivent éviter le contact avec des personnes malades, se laver fréquemment les mains et se munir d'un thermomètre pour suivre leur température corporelle. Une numération de formule sanguine doit être réalisée régulièrement au cours du traitement.

◆ **Les patients doivent être informés du risque infectieux accru** sous thérapies ciblées. Ils doivent immédiatement prévenir leur médecin traitant en cas de signes d'infection afin de les prendre en charge. Un arrêt temporaire du traitement peut être envisagé à la demande de l'oncologue.

◆ **Lors de l'initiation du traitement anticancéreux**, il convient donc de rappeler les signes d'une infection (fièvre, toux, frissons...) et quelques gestes de prévention : se laver régulièrement les mains, éviter le contact avec les personnes ayant une maladie contagieuse, se désinfecter soigneusement en cas de plaie...

### Les pneumopathies non infectieuses

◆ **Fréquentes sous inhibiteurs de mTOR**, les pneumopathies non infectieuses peuvent être très graves, d'où l'intérêt d'instaurer un suivi des patients afin d'envisager un diagnostic précoce.

◆ **La prise en charge varie suivant le grade** de la pneumonie. Les patients asymptomatiques, présentant seulement des modifications radiographiques, et ceux qui ont des symptômes mineurs (grade 1) ne nécessitent pas de prise en charge particulière ni de diminution de dose. En cas de signes cliniques et de difficultés respiratoires (grades 2 à 3), une diminution de la dose, voire un arrêt temporaire du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes peut être nécessaire. Une corticothérapie peut également être instaurée. Les patients doivent être orientés vers un pneumologue afin d'exclure toute cause infectieuse. En cas d'interruption du traitement, sa reprise

se fera à demi-dose. Enfin, son arrêt définitif est recommandé pour les pneumonies de grade 4.

### Les troubles métaboliques

Les troubles métaboliques sont des effets indésirables décrits par les patients sous inhibiteurs de mTOR. Leur prise en charge dépend du grade de l'anomalie, c'est-à-dire des taux de cholestérol, triglycéride ou glucose retrouvés dans le sang.

◆ **Les anomalies de grade 1 peuvent être gérées sans traitement**, en respectant certaines règles hygiéno-diététiques : préférer les acides gras insaturés (huiles de tournesol, d'olive et de colza) aux acides gras

saturés (beurre, crème fraîche), les viandes blanches et le poisson aux viandes rouges, les sucres lents aux sucres rapides...

◆ **À partir du grade 2, un traitement doit être associé** aux règles hygiéno-diététiques. Celui-ci repose sur l'utilisation des hypoglycémisants et/ou hypolipémiants classiques du diabète et des dyslipidémies, selon les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) [12]. Une diminution de la posologie de l'inhibiteur de mTOR peut parfois s'avérer nécessaire jusqu'à normalisation des valeurs glycémiques et lipidiques. Dans de rares cas seulement, le traitement doit être interrompu.

◆ **Les personnes présentant déjà des anomalies du métabolisme lipidique et glucidique avant traitement par inhibiteur de mTOR** sont les plus concernées par ces effets indésirables, qui dépassent rarement le grade 2. Avant l'instauration du traitement, il convient donc de vérifier le bon équilibre glycémique et lipidique des patients. En cas d'anomalies, une prise en charge (respect des règles hygiéno-diététiques et traitement adapté si besoin) est indispensable pour permettre le retour à la normale des paramètres biologiques concernés avant le début du traitement.

◆ **Une surveillance de la glycémie et des paramètres lipidiques** doit être effectuée au cours d'un traitement par inhibiteur de mTOR, surtout en cas de pathologie préexistante car des modifications du traitement hypoglycémiant et/ou hypolipémiant pourront s'avérer nécessaires. ►

# Revue et analyse documentaire des preuves décrivant le rôle et l'impact des activités du pharmacien

**Afin de relever les défis des nouvelles missions pharmaceutiques qui leur sont et seront confiées, les pharmaciens doivent chercher à améliorer leur pratique. Une revue et une analyse documentaire des preuves disponibles décrivant le rôle et l'impact de leurs activités ont été réalisées.**

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

**Mots clés** - nouvelle mission ; pharmacie ; preuve ; revue documentaire ; santé publique

**Documentary review and analysis of evidence describing the role and impact of the pharmacist's activities.** In order to meet the challenges of the new pharmaceutical missions which have been and will be entrusted to them, pharmacists must seek to improve their practice. A documentary review and analysis of available evidence describing the role and impact of their activities has been carried out.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

**Keywords** - documentary review; new mission; pharmacy; proof; public health

**Aurélien GUÉRIN**

Interne en pharmacie,  
assistante de recherche

**Denis LEBEL**

Adjoint au chef du  
département de pharmacie  
et de l'unité de recherche en  
pratique pharmaceutique

**Jean-François  
BUSSIÈRES\***

Chef du département de  
pharmacie et de l'unité  
de recherche en pratique  
pharmaceutique

CHU Sainte-Justine, 3175,  
chemin de la Côte-Sainte-  
Catherine, Montréal (Québec)  
H3T 1C5

La pratique pharmaceutique a considérablement évolué au cours des dernières décennies. En France, la loi Hôpital, patients, santé et territoires (HPST) du 21 juillet 2009 a offert aux pharmaciens la possibilité d'exercer de nouvelles missions et de réaliser de nouveaux actes pharmaceutiques, donc de voir leur rôle valorisé au sein du système de santé [1]. Cinq ans après le vote de cette loi, le pharmacien fait face à de nombreuses questions : quelles sont les maladies à cibler en pratique ? Quelles sont les activités pharmaceutiques à prioriser au quotidien ? Quels sont les programmes de soins où il devrait davantage s'impliquer ?

Alors que les pharmaciens sont exposés, au cours de leur cursus universitaire, aux meilleures preuves portant sur la pharmacothérapie, nous savons peu de choses sur leur exposition aux preuves portant sur les modèles de pratique en pharmacie. Il existe pourtant beaucoup de données sur l'activité des pharmaciens et ses retombées [2].

## Développement d'un site internet francophone

Dans un contexte favorable au développement des activités pharmaceutiques et considérant les choix difficiles auxquels les décideurs de la santé et les pharmaciens sont confrontés, l'équipe de l'unité de recherche en pratique pharmaceutique du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine (URPP) de Montréal (Québec) s'est intéressée aux preuves décrivant le rôle et l'impact des activités du pharmacien.

Ce projet de recherche a pris la forme d'une démarche structurée de revue et d'analyse documentaire des preuves disponibles, associée à une stratégie de transfert de connaissances sous la forme d'un site internet francophone : Impact Pharmacie [3].

La démarche a permis de considérer plusieurs milliers d'articles, d'en inclure et saisir 1 442, et d'en analyser 914 au 31 décembre 2013. Tous ces articles ont été inclus/saisis et analysés selon une méthode

structurée et reproductible, ce qui a permis la rédaction de 70 fiches de synthèse, réparties en 19 affections, 28 programmes de soins (hospitaliers ou ambulatoires) et 23 activités pharmaceutiques.

De plus, depuis mars 2014, l'équipe de recherche "blogue" chaque semaine la critique d'un article récent concernant l'impact du pharmacien en santé publique publié sur Pubmed® [4].

## Un questionnaire pilote

Considérant la nécessité d'une exposition des pharmaciens aux preuves, le site a été présenté lors de la 24<sup>e</sup> Journée de pharmacothérapie du CHU Sainte-Justine, tenue, à Montréal, le 27 mai 2014. Cette journée de formation annuelle cible principalement des pharmaciens d'officine qui s'intéressent à la pharmacothérapie mère-enfant.

Un questionnaire a été développé et administré sur la base du volontariat. Il visait à explorer la perception des pharmaciens vis-à-vis des preuves en pratique

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail :

jf.bussièr@ssss.gouv.qc.ca  
(JF. Bussièrès)



Références

[1] Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>

[2] Tanguay C, Guérin A, Bussières JF. Caractéristiques des revues systématiques présentant les interventions de pharmaciens. Ann Pharm Fr. 2014;72,6:429 39.

[3] Unité de recherche en pratique pharmaceutique. Impact Pharmacie; 2013. <http://impactpharmacie.org/>

[4] Unité de recherche en pratique pharmaceutique. Blog du site Impact Pharmacie; 2014. <http://impactpharmacie.wordpress.com/>

Remerciements  
Les auteurs remercient le ministère de la Santé et des services sociaux du Québec.

Déclaration de liens d'intérêts  
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Tableau 1. Données démographiques des répondants.	
Variable démographique (nombre de répondants)	(n)
Sexe (n = 156)	
Femme	86 (134)
Homme	14 (22)
Groupe d'âge (n = 156)	
< 30]	49 (77)
[31 - 40]	26 (40)
[41 - 50]	17 (27)
[51 - 60]	6 (9)
> 60]	2 (3)
Milieu principal d'exercice (n = 151)	
Officine	89 (134)
Hôpital	7 (11)
Université	1 (2)
Autre	3 (4)

Tableau 2. Perceptions des pharmaciens participant à l'atelier vis-à-vis des preuves en pratique pharmaceutique.	
�nonc�s (nombre de répondants)	Niveau d'accord moyen des pharmaciens
Il existe très peu de preuves scientifiques (�tudes) démontrant l'impact (retombées) favorable du pharmacien sur la santé publique (n = 153)	2,4
Les preuves relatives à l'impact favorable du pharmacien proviennent exclusivement des �tats-Unis (n = 147)	2,53
Il existe autant de preuves favorables de l'impact du pharmacien sur les résultats de santé que pour les infirmières (n = 146)	2,68
Dès qu'un article important est publié sur la pharmacothérapie, j'ajuste ma pratique en conséquence (n = 156)	1,89
Ma façon d'exercer au quotidien la pharmacie est très influencée par les études publiées sur l'impact du pharmacien (n = 154)	2,55
Il est facile d'être exposé ou d'accéder aux meilleures preuves de l'impact du pharmacien (n = 146)	2,81
Les programmes de pharmacie (Universités de Laval et de Montréal) font une place suffisante aux meilleures preuves de l'impact du pharmacien (n = 147)	2,38
Dans les médias et la population en général, il est suffisamment question des meilleures preuves de l'impact du pharmacien (n = 154)	2,94

1 : très en accord ; 2 : partiellement en accord ; 3 : partiellement en désaccord ; 4 : totalement en désaccord.

pharmaceutique et à recueillir leurs premières impressions sur le site. Ce questionnaire, qui a été pré-testé auprès d'étudiants en pharmacie et de pharmaciens, comportait 16 questions en version papier. Seules des statistiques descriptives ont été réalisées. Au total, 157 pharmaciens ont participé au sondage, soit 91 % des professionnels présents (tableau 1).

◆ En ce qui concerne l'exposition des pharmaciens aux meilleures preuves portant sur la pharmacothérapie : 5 % n'ont lu aucun article dans les 12 derniers mois, 25 % ont pris connaissance d'un à cinq articles, 17 % de six à dix, 23 % de dix à 20 et 30 % de plus de 20 articles. Ainsi, 50 % des participants lisent plus de dix articles par an.

◆ Concernant l'exposition des pharmaciens aux meilleures preuves portant sur les modèles de pratique en pharmacie : 22 % n'ont lu aucun article depuis la fin de leurs études, 50 % ont pris connaissance d'un à cinq articles, 15 % de six à dix, 6 % de dix à 20 et 7 % de plus de 20 articles. Ainsi, seulement 15 % des participants ont lu plus de dix articles depuis qu'ils ont obtenu leur diplôme.

◆ L'exposition aux meilleures preuves de l'activité du pharmacien et de ses retombées est beaucoup plus limitée que celle portant sur la pharmacothérapie et, de plus, 87 % (136/157) des pharmaciens répondants ne connaissent pas le site internet. Les pharmaciens interrogés pensent qu'il est difficile d'être exposé ou d'accéder aux meilleures preuves en pratique pharmaceutique, que les programmes universitaires leur font une place trop peu importante et qu'en général, il n'en est pas suffisamment question (tableau 2).

Le partage du site Impact Pharmacie et la promotion de son utilisation dans différents contextes contribueront à l'exposition et à l'intégration de la littérature sur les pratiques par les pharmaciens.

**Conclusion**

Les résultats seraient-ils différents si le questionnaire avait été réalisé auprès de pharmaciens français ? D'autres études sont nécessaires pour évaluer son réel impact sur la pratique des pharmaciens. ▀

## Médicaments et alimentation

**Certains aliments ou boissons influencent nettement l'efficacité et la tolérance des médicaments associés en agissant sur leur pharmacocinétique ou leur pharmacodynamie. Ces effets doivent donc être pris en compte, en particulier lors de la délivrance de médicaments à marge thérapeutique étroite.**

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - alimentation ; efficacité ; interaction ; médicament ; tolérance ; toxicité

Stéphane  
BERTHÉLÉMY  
Pharmacien

Pharmacie de Cordouan,  
24 avenue de la République,  
17420 Saint-Palais-sur-Mer,  
France

**Medicines and diet.** Certain foods and drinks influence significantly the efficacy and tolerance of concomitant medicines by acting on their pharmacokinetics or their pharmacodynamics. These effects must be taken into account, in particular when dispensing medicines with a narrow therapeutic range.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - diet; efficacy; interaction; medicine; tolerance; toxicity

**A** l'officine, des recommandations adéquates doivent être régulièrement rappelées concernant l'horaire de prise médicamenteuse le plus favorable par rapport aux repas.

### Effets des aliments sur les médicaments

Les interactions entre aliments et médicaments peuvent être de nature pharmacocinétique ou pharmacodynamique.

### Les interactions pharmacocinétiques

Certains aliments sont susceptibles de modifier les différentes phases du devenir du médicament dans l'organisme : ils peuvent agir sur l'absorption intestinale (action la plus fréquente), le métabolisme, la distribution et l'élimination du médicament [1]. Ils influencent sa rapidité et le degré de sa biodisponibilité. Les interactions sont cliniquement significatives pour les médicaments à marge thérapeutique étroite comme la théophylline, la phénytoïne ou la ciclosporine.

♦ **L'absorption des médicaments dépend de plusieurs paramètres** : l'état d'ionisation et/ou de solubilisation des principes actifs, le

temps de résidence gastrique, la vitesse du péristaltisme intestinal, les accès aux sites d'absorption et la disponibilité des transporteurs en cas de transport actif [1].

La prise de certains médicaments au cours des repas peut améliorer leur efficacité, voire leur tolérance. C'est le cas notamment des antifongiques triazolés de première (itraconazole) et deuxième génération (posaconazole), du saquinavir, dont la résorption intestinale et donc l'efficacité sont augmentées, et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui ont ainsi une meilleure tolérance gastrique.

En revanche, l'augmentation de la résorption gastro-intestinale peut accroître le risque de toxicité. L'halofantane, antipaludéen, doit ainsi être impérativement prise en dehors des repas pour éviter tout risque de cardiotoxicité et l'albendazole, anthelminthique, voit sa biodisponibilité quadrupler avec un repas riche en graisses.

Très souvent, la prise alimentaire diminue l'absorption des médicaments, ce qui entraîne leur inefficacité. Des régimes riches en fibres diminuent la biodisponibilité de la digoxine et de la lovastatine qui sont adsorbées par les fibres.

Les produits laitiers sont également responsables de diminution de résorption de certains médicaments par phénomène de chélation entre le calcium et certaines molécules comme la ciprofloxacine ou les tétracyclines. Enfin, les bisphosphonates (acide alendronique) forment facilement des chélates avec les cations divalents présents dans l'alimentation, ce qui réduit considérablement leur efficacité par diminution de leur résorption. Leur biodisponibilité est maximale le matin à jeun, avec de l'eau du robinet ou faiblement minéralisée en calcium et magnésium. Les jus de fruits ou le café doivent être évités [2].

♦ **Plusieurs substances contenues dans l'alimentation sont capables d'inhiber le métabolisme des médicaments**, d'augmenter les concentrations plasmatiques et donc de majorer l'efficacité, voire d'être à l'origine d'une toxicité. C'est le cas du jus de pamplemousse qui inhibe le cytochrome P<sub>450</sub> 3A4, ainsi que la P-glycoprotéine intestinale. D'autres aliments pourraient augmenter le métabolisme intestinal de certains médicaments : l'ail diminuerait les concentrations plasmatiques du saquinavir alors que les viandes et les poissons fumés peuvent, par leur effet

Adresse e-mail :  
sberthelemy17@wanadoo.fr  
(S. Berthélémy).

inducteur enzymatique, augmenter le métabolisme de la théophylline et diminuer ainsi ses concentrations plasmatiques, donc son efficacité [2].

♦ **L'alimentation peut influencer la distribution des médicaments** en modifiant la concentration plasmatique de leurs protéines de transport ou la concentration en acides gras "libres". Les protéines de transport des médicaments (l'albumine notamment) fixent les acides gras "libres" dont la concentration, élevée à jeun, diminue après les repas [1]. En cas de dénutrition protéino-énergétique, la diminution de l'albuminémie augmente la fraction libre des médicaments et expose au risque de surdosage et d'interaction médicamenteuse [1]. Ces risques concernent surtout les médicaments à forte affinité pour l'albumine comme les salicylates, le méthotrexate ou la coumarine.

♦ **L'alimentation peut influencer sur l'élimination urinaire des médicaments** en faisant varier le pH urinaire puisque ce dernier influence la vitesse d'élimination et de réabsorption tubulaire des médicaments acides ou bases faibles en modifiant leur degré d'ionisation. Il en résulte une meilleure réabsorption tubulaire, d'où un prolongement de leur effet [3,4].

## Les interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques sont moins fréquentes que les interactions pharmacocinétiques. L'aliment peut exercer un effet pharmacodynamique antagoniste à celui du médicament :

- les aliments riches en vitamine K contrarient l'action des médicaments anticoagulants anti-vitamine K (AVK) ;
- les aliments riches en tyramine ou en tryptophane interagissent avec les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs comme l'iproniazide en raison d'un risque de crises hypertensives ;

- l'administration de sel diététique avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), du sel alimentaire avec les antihypertenseurs et du sucre avec les antidiabétiques est déconseillée [4].

## Effets des médicaments sur les aliments

Certains médicaments sont susceptibles de générer des carences alimentaires, notamment en vitamines. Les antibiotiques, par exemple, en modifiant la flore intestinale, peuvent diminuer la production de vitamines B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> et B<sub>12</sub>). Les diurétiques ou les IEC peuvent augmenter l'élimination rénale du zinc. Les statines inhibent la biosynthèse hépatique du coenzyme Q10. La metformine peut diminuer l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> [2]. Enfin, l'huile de paraffine, laxatif lubrifiant, peut réduire l'absorption de vitamines liposolubles (A, D, E, K) lors d'une utilisation prolongée ; l'apport en vitamine K est alors déséquilibré, ce qui contribue à potentialiser les effets anticoagulants des AVK.

## Principaux aliments à risque d'interactions

Les médicaments les plus influencés par la présence d'aliments sont ceux à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire dont la limite entre le seuil thérapeutique et le seuil de toxicité est très faible, ainsi que ceux qui présentent une biodisponibilité médiocre.

## Les boissons

♦ **Le jus de pamplemousse** contient un flavonoïde, la naringine qui, transformée en naringénine, devient un puissant inhibiteur des enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> 3A4, n'entraînant pas une réduction de l'efficacité des médicaments associés mais une majoration de leurs concentrations et un risque augmenté d'effets indésirables dose-dépendants.

Le jus de pamplemousse semble avoir également une action sur les transporteurs membranaires OATP (*Organic anion-transporting polypeptide*) et glycoprotéine P : la simvastatine, l'atorvastatine parfois, la ciclosporine, le tacrolimus, la dronedarone, l'ivabradine, des anti-arythmiques, les inhibiteurs calciques, le saquinavir, le docétaxel et la sertraline [5,6].

L'activité inhibitrice du jus de pamplemousse sur le cytochrome 3A4, la glycoprotéine P ou les transporteurs de la famille OATP est plus ou moins marquée selon les teneurs en principes actifs qui varient en fonction de la variété du fruit, son stade de maturation, les conditions de culture et le mode de fabrication du jus (plus la pression sur le fruit est forte, plus le jus contient du zeste riche en naringine). Lors de la délivrance des médicaments concernés ainsi que ceux à marge thérapeutique étroite, il doit être recommandé de limiter la consommation de jus de pamplemousse à un quart de litre par jour et au moins 2 heures avant l'administration du médicament, voire de l'éviter pendant toute la durée du traitement.

♦ **La caféine** augmente la solubilité, donc l'absorption de certains principes actifs comme l'ergotamine. La compétition caféine-médicament pour la fixation au cytochrome P<sub>450</sub> 1A2 est la principale cause d'interaction pharmacocinétique. Elle induit soit un excès de caféine, susceptible d'accroître certains effets indésirables tels qu'excitation, palpitations, tremblements, hypertension artérielle, sueurs (ciprofloxacine, énoxacine, norfloxacine), soit une augmentation de la biodisponibilité des médicaments substrats du cytochrome P<sub>450</sub> (théophylline).

♦ **Les tannins contenus dans le thé**, infusé longuement notamment, forment des complexes insolubles non absorbables avec les sels de fer (Tardyferon®, Ferrograd®, Fumafer®, Timoferol®...).

♦ **Les boissons gazeuses** accélèrent la vidange gastrique en

stimulant les mouvements péristaltiques. Elles ont été mises en cause dans la dégradation précoce de certains principes actifs comme le valproate de sodium. Il est donc préférable d'ingérer les médicaments avec de l'eau plate [7].

## Les plantes et dérivés

♦ **Le disulfure de diallyle contenu dans l'ail** entre en compétition au niveau du cytochrome P3A4 et de la glycoprotéine P. Des interactions ont donc été décrites avec le saquinavir, à l'origine d'une baisse de son efficacité. D'autre part, certains patients sous anticoagulants peuvent voir monter leur *International normalized ratio* (INR) leur anticoagulation est ainsi plus marquée.

♦ **Le millepertuis**, utilisé comme antidépresseur léger, entraîne une induction du cytochrome CYP3A4 et de la glycoprotéine P dans l'intestin et le foie, provoquant ainsi une diminution de l'effet de l'indinavir, de la ciclosporine, du tacrolimus, de l'amitriptyline, du midazolam, de la digoxine ou encore de la fexofénadine. Il existe également une interaction entre la simvastatine, inhibiteur de l'HMG CoA réductase, et le millepertuis, ce qui n'est pas le cas avec la pravastatine. L'induction du CYP3A4 contribue à la diminution significative de l'effet pharmacologique de la warfarine, à l'augmentation du métabolisme et de la clairance des anticoagulants AVK, entraînant un risque de thrombose. Une surveillance étroite de l'INR est alors indispensable en cas d'administration de millepertuis. L'efficacité des contraceptifs oraux est également diminuée en cas d'association au millepertuis, ce qui peut être à l'origine de métrorragies, voire de grossesses non désirées.

♦ **La réglisse** contient, en plus des différents flavonoïdes, de la glycyrrhizine, qui inhibe réversiblement la 11  $\beta$  hydroxydeshydrogénase, enzyme responsable de la dégradation du cortisol

en cortisone. Il a été démontré que son administration par voie orale diminue l'élimination de la prednisolone et de l'hydrocortisone, ce qui favorise l'augmentation de leurs concentrations plasmatiques. À hautes doses, la glycyrrhizine a donc une action de type minéralocorticoïde, atténuant ainsi l'effet de la spironolactone. Elle provoque une rétention hydrosodée et une augmentation de l'excrétion potassique, à l'origine d'une hypokaliémie. Il est donc recommandé d'éviter la consommation régulière de réglisse chez les personnes hypertendues sous corticoïdes ou traitées par des médicaments hypokaliémisants.

♦ **La canneberge** doit être évitée chez les patients traités par warfarine car elle entraînerait, par inhibition du cytochrome P<sub>450</sub>, une augmentation de l'INR et un risque de saignement important.

♦ **Les aliments riches en acide oxalique** comme le thé, le café, les épinards, l'oseille, la rhubarbe, les betteraves, les amandes ou encore les figues peuvent favoriser la formation de complexes insolubles avec les minéraux (calcium-fer-magnésium-potassium-sodium), ce qui a pour conséquence une diminution de leur absorption, à l'origine de carences. Ainsi, l'administration simultanée de l'un de ces aliments et des médicaments apportant du calcium peut former des précipités d'oxalate de calcium risquant d'obstruer les canaux rénaux, nocifs chez les personnes atteintes de lithiase rénale, d'hyperuricémie ou d'arthrite.

♦ **D'autres plantes** peuvent être à l'origine d'interactions avec l'alimentation. L'huile essentielle de menthe inhibe le CYP3A4 intestinal, entraînant une augmentation de la biodisponibilité de certains médicaments comme la félodipine. Les extraits de *Ginkgo biloba* inhibent le facteur activateur des plaquettes (PAF) et peuvent ainsi



Les aliments riches en acide oxalique comme le thé, le café, les épinards ou la rhubarbe peuvent entraîner des carences minérales ou obstruer les canaux rénaux s'ils sont associés à des médicaments apportant du calcium.

prolonger le temps de saignement. Des complications hémorragiques peuvent survenir en cas d'association avec des anticoagulants, de l'héparine, de l'acide acétylsalicylique, du clopidogrel ou des AINS. Le ginseng, enfin, peut atténuer l'effet anticoagulant de la warfarine ou diminuer l'action des diurétiques de l'anse comme le furosémide [7,8].

## Les sels minéraux

♦ **Une alimentation riche en calcium** (produits laitiers) diminue l'absorption et la biodisponibilité des tétracyclines telles la lymécycline ou la métacycline. La biodisponibilité de la ciclosporine, ciprofloxacine et norfloxacine peut être abaissée après l'ingestion de produits laitiers en raison de la formation de chélates insolubles non absorbables par association avec du calcium. Le fluorure de sodium ne doit pas être associé à des boissons lactées car l'apport de calcium diminue l'absorption des fluorures.

## Références

- [1] Institut Danone. Dossier aliments et médicaments : faire passer les pilules... [www.institutdanone.org](http://www.institutdanone.org)
- [2] Lacarelle B. Quelles interactions entre aliments et médicaments. La Lettre scientifique de l'IFN. 2008;125.
- [3] Lesseur P, Malègue D. Médicaments et alimentation : quelles interactions ? Développement et santé. Août 2013. [www.devsante.org](http://www.devsante.org)
- [4] Bahri H et al. Point sur les interactions médicaments-aliments. *Batna J Med Sci*. 2014;1:100-6.
- [5] ANSM. Interactions médicaments et pamplemousse. Point d'information. 29 novembre 2012. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Interaction-medicaments-et-pamplemousse-Point-d-information>



## Références

- [6] Afssaps. Mise au point sur l'interaction médicaments et jus de pamplemousse. Octobre 2008. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6ce69646d8057c4b0bba19dea0500a16.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6ce69646d8057c4b0bba19dea0500a16.pdf)
- [7] Dahmoune A, Smati D. Aliments et médicaments : principales interactions. 5<sup>e</sup> Congrès international sur les plantes aromatiques et médicinales (CIPAM 2014) ; 17-20 mars 2014, Zarzis, Tunisie. [www.ummto.dz/IMG/pdf/Dahmoune.pdf](http://www.ummto.dz/IMG/pdf/Dahmoune.pdf)
- [8] Fattinger K, Meier-Abt A. Interactions entre phytothérapie et médicaments. Forum Med Suisse. 2003;29/30:693-700.
- [9] Locong A, Ruel D. Guide des interactions médicaments, nutriments et produits naturels. Québec (Canada): Les Presses de l'Université Laval; 2003
- [10] La revue Prescrire. Interactions des antivitamines K avec des aliments et des médicaments. 2013;33(353):193-4.
- [11] Afssaps. Les médicaments antivitamine K (AVK) : conseils pratiques pour le personnel soignant. Avril 2009. [www.omedicentre.fr/NEVEREVENTAVK\\_web\\_gen\\_web/res/avkConseilsPersonnelSoignant\\_1\\_.pdf](http://www.omedicentre.fr/NEVEREVENTAVK_web_gen_web/res/avkConseilsPersonnelSoignant_1_.pdf)
- [12] Peters J. Alcool et médicaments. Société scientifique des pharmaciens francophones. Juillet 2012. <http://sspf.claroline.com/claroline/backends/download.php?url=L1RleHRlX2FsY29vbF9ldF9t6WRpY2FtZW50cy5wZGY%3D&cidReset=true&cidReset=GEN2012ALCOO>

## Cas particulier des traitements homéopathiques

Les médicaments homéopathiques doivent être pris de préférence à distance des repas (15 minutes avant ou 30 minutes après), dans de l'eau minérale pour les gouttes et les triturations. Contrairement aux idées répandues, la menthe, le thé et le café absorbés à distance de la prise n'antidotent pas leur action.

Pour les enfants de moins de 2 ans, les doses et les granules peuvent être dissoutes dans de l'eau minérale, puis administrées à l'aide d'une pipette ou d'une cuillère.

- ♦ **Le sodium** augmentant la pression artérielle, son apport journalier chez l'hypertendu ne devrait pas dépasser 6 g. Un apport alimentaire trop important (plats cuisinés, sel de table, charcuteries...) interfère avec les traitements antihypertenseurs. Une interaction par potentialisation est également possible avec les formes effervescentes de certains médicaments.
- ♦ **Les aliments riches en potassium** (abricot, banane, asperge, avocat, cacahuètes...) peuvent provoquer une accumulation chez les patients sous traitement hyperkaliémiant : sel de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, IEC, sartans, ciclosporine...
- ♦ **Lors de l'administration de fluor** en prévention de la carie dentaire, il est important de tenir compte de l'apport alimentaire (eau, sel de table fluoré) dans la posologie quotidienne (maximum 2 mg/jour) afin d'éviter toute fluorose (altération des dents et des os) [9].

## Les nutriments

L'alimentation peut influencer la tolérance et l'efficacité des médicaments associés en atténuant, ralentissant ou renforçant leurs effets.

- ♦ **Un repas riche en lipides** ralentit le péristaltisme intestinal, favorise la dissolution de certains principes

actifs et stimule la sécrétion biliaire, augmentant ainsi la biodisponibilité de certains médicaments liposolubles comme la griséofulvine, la ciclosporine, le phénytoïne, la carbamazépine ou encore l'albendazole.

- ♦ **Une alimentation riche en fibres** retarde l'absorption de la digoxine dans les six heures suivant la prise et diminue celle des antidépresseurs tricycliques

♦ **L'acide phytique** contenu notamment dans le pain complet peut réduire l'absorption de nombreux cations, en particulier du zinc et du calcium. Il est donc important d'espacer les prises des minéraux de la consommation de pain complet d'au moins deux heures.

♦ **Une alimentation riche en vitamine K** peut interférer avec les anticoagulants oraux AVK (warfarine, acénocoumarol, fluindione) ; c'est le cas des betteraves, de la laitue, des épinards, de la choucroute, du chou frisé, du chou de Bruxelles, des brocolis et du foie. Aucun aliment n'est strictement interdit, mais une irrégularité des apports alimentaires peut provoquer une instabilité de l'INR [10, 11].

♦ **Un apport important en tyramine** peut être source d'interactions avec certains médicaments. En effet, la tyramine est retrouvée dans les fromages fermentés, les viandes et les poissons fumés ou faisandés, la sauce soja ou la choucroute. Il s'agit d'une amine sympathomimétique qui induit la libération de la noradrénaline. La noradrénaline et la tyramine sont métabolisées par l'isoenzyme A de la monoamine-oxydase (MAO). L'ingestion d'aliments contenant de la tyramine associée à l'iproniazide (IMAO non sélectif) est déconseillée car l'inhibition des MAO empêche la destruction de la noradrénaline qui s'accumule, provoquant une élévation de la pression artérielle accompagnée de violentes migraines, de bouffées vasomotrices, de palpitations ou de nausées. C'est "l'effet fromage" qui s'observe une demi-heure

à deux heures après leur consommation.

- ♦ **Une alimentation enrichie en acide nicotinique (vitamine B<sub>3</sub>)**, essentiellement présente dans la viande, le foie, les champignons ou les fruits secs, augmente le risque de rhabdomyolyse avec les statines à fortes doses [7].

## L'alcool

♦ **Les médicaments ralentissent le métabolisme de l'alcool**, augmentant le phénomène de toxicité. Il est alors question d'effet antabuse, caractérisé par des bouffées congestives du visage, des vomissements, des céphalées et une tachycardie. Le disulfirame est utilisé, pour cet effet secondaire, dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance, mais d'autres molécules ont un effet antabuse non souhaité : le chloramphénicol, les nitrofuranes, la griséofulvine, le métronidazole, le kétoconazole, l'isoniazide ou les sulfamides hypoglycémiantes.

♦ **L'alcool agit sur le métabolisme des médicaments**, augmentant ou ralentissant leur destruction. À forte dose, il retarde l'évacuation gastrique, diminuant la résorption de certaines molécules.

Une consommation aiguë d'une dose élevée d'alcool peut ainsi inhiber le métabolisme d'un médicament et retarder son élimination. L'effet sédatif de l'alcool est alors majoré par les dépresseurs du système nerveux central (interaction pharmacodynamique) : antidépresseurs, antihistaminiques, sédatifs, benzodiazépines, barbituriques, hypnotiques, anxiolytiques, neuroleptiques, morphiniques...

Au contraire, un alcoolisme chronique peut activer les enzymes du métabolisme du médicament et ainsi accélérer son élimination. Une posologie supérieure à la normale est alors nécessaire afin d'obtenir l'effet thérapeutique attendu.

- ♦ **L'alcool majore les risques d'acidose lactique** lors de la prise de metformine [12].

Déclaration de liens d'intérêts  
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

# Maladie de Gaucher : un programme d'ETP coordonné par un pharmacien

**Mieux connaître la maladie de Gaucher (MG) et sa prise en charge permet au patient d'améliorer sa qualité de vie. Pour atteindre cet objectif, il apparaît essentiel de mettre à la disposition des malades et de leur entourage un dispositif éducatif. Le programme national d'éducation thérapeutique du patient (ETP) dédiés aux adultes atteints de la MG de type 1, coordonné par un pharmacien et expérimenté en Aquitaine, est progressivement déployé sur l'ensemble du territoire.**

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS

**Mots clés** - éducation thérapeutique du patient ; éliglustat ; maladie de Gaucher ; maladie lysosomale

**Gaucher's disease: a TPE programme coordinated by a pharmacist.** Improving understanding of Gaucher's disease and its treatment enables patients to improve their quality of life. To achieve this, it is essential that patients and their family have access to a suitable education programme. The national therapeutic patient education programme aimed at adults with type 1 Gaucher's disease, coordinated by a pharmacist and tested in Aquitaine, is gradually being rolled out across the territory.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS

**Keywords** - eliglustat; Gaucher's disease; lysosomal storage disease; therapeutic patient education

La maladie de Gaucher (MG) est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en glucocérébrosidase (ou glucosylcéramidase ou encore glucosidase acide) ou exceptionnellement en son activateur saposine C.

La glucocérébrosidase permet d'hydrolyser le glucosylcéramide (ou glucocérébroside) issu de la dégradation des membranes cellulaires des éléments figurés du sang (sphingolipides) en céramide (ou cébroside) et glucose. Dans la MG, le glucosylcéramide non dégradé est essentiellement accumulé dans les lysosomes des macrophages. Ces macrophages

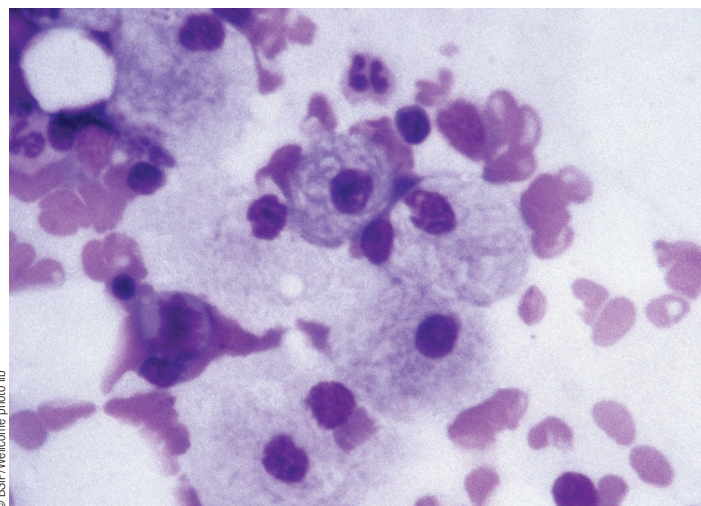
adoptent une morphologie caractéristique (cellules de Gaucher) [1].

L'expression clinique de la MG est extrêmement variable, allant de formes asymptomatiques à des formes létales *in utero*.

Cette maladie multiviscérale est hétérogène : sa prise en charge

nécessite une adaptation à chaque patient et une évaluation multidisciplinaire.

La prévalence de la MG est de 1/60 000 à 1/100 000 dans la population générale, mais elle peut atteindre 1/1 000 dans la population juive ashkénaze. En 2014,



© BSI/Wellcome photo lib

## À noter

La description de la maladie de Gaucher est due à Philippe Charles Ernest Gaucher (1854-1918), dermatologue.

Dans la maladie de Gaucher, le glucosylcéramide non dégradé est essentiellement accumulé dans les lysosomes des macrophages qui adoptent une morphologie caractéristique.

Isabelle RAYMOND<sup>a</sup>  
Pharmacien

Arnaud ALESSANDRIN<sup>b</sup>  
Sociologue

Fabrice CAMOU<sup>c</sup>  
Médecin

Yannick FRULLANI<sup>d,\*</sup>  
Docteur en pharmacie

<sup>a</sup>Coordination Recherche clinique et éducation thérapeutique, Médecine interne, Maladies infectieuses, Hôpital Haut-Lévêque, Avenue Magellan, 33604 Pessac, France

<sup>b</sup>Centre Émile Durkheim, Université Bordeaux 2, 3 ter place de la Victoire, 33076 Bordeaux cedex, France

<sup>c</sup>Service de réanimation médicale, Hôpital Saint-André, CHU Bordeaux, 1 rue Jean-Burquet, 33000 Bordeaux, France

<sup>d</sup>c/o Elsevier Masson, 62 rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux, France

\*Auteur correspondant.  
Adresse e-mail :  
yannick.frullani@me.com  
(Y. Frullani).

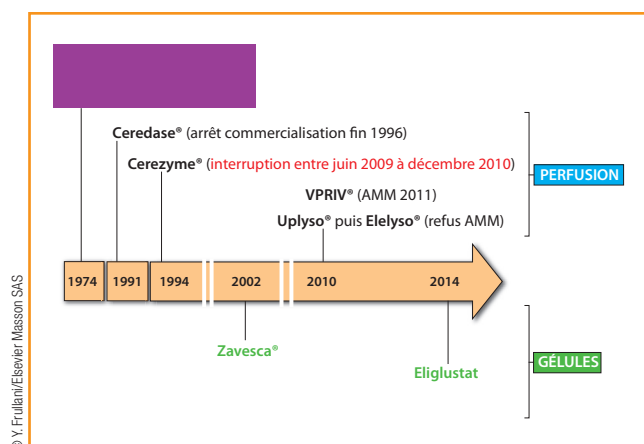


Figure 1. Évolution des traitements de la maladie de Gaucher depuis 1974.

500 patients vivants sont enregistrés dans le registre national français du Comité d'évaluation du traitement de la MG (CETG).

### Différents phénotypes

♦ **Le type 1** de la MG concerne 95 % des cas. Le diagnostic peut être fait à tout âge. La présentation clinique est très hétérogène. Les principales manifestations sont une hépatosplénomégalie, une atteinte osseuse (douleurs, infarctus osseux, ostéonécrose, fracture) et une cytopénie. L'asthénie est fréquente, retentissant parfois sur la vie scolaire et socioprofessionnelle. Il peut également être retrouvé un retard de croissance ou pubertaire. Il existe des formes asymptomatiques. Une neuropathie périphérique ou une maladie de Parkinson peuvent apparaître au cours de l'évolution.

♦ **Le type 2** est très rare. Il débute généralement, chez le nourrisson de 3 à 6 mois, par une hépatosplénomégalie et une atteinte neurologique précoce et sévère.

♦ **Dans le type 3**, s'ajoutent aux atteintes décrites dans le type 1 des signes neurologiques débutant avant l'âge de 20 ans. Il regroupe des phénotypes très hétérogènes. Certains patients présentent, pour seul symptôme neurologique, une

atteinte modérée et une ophtalmoplégie. Dans les formes plus sévères, les signes neurologiques rencontrés sont variables : ophtalmoplégie horizontale supranucléaire, épilepsie myoclonique progressive, ataxie cérébelleuse, spasticité et démence.

♦ **La forme fœtale** de la maladie est exceptionnelle.

### Traitement

Un traitement spécifique n'est pas justifié chez tous les patients atteints de la MG. Certains présentent peu ou pas de symptômes et ne nécessitent qu'une surveillance clinique et biologique régulière réalisée à l'hôpital tous les six mois à un an.

C'est en fonction de l'état clinique du patient et de l'évolution de la maladie que l'équipe médicale évalue si un traitement particulier est nécessaire. Sa mise en œuvre doit être validée de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre de référence labellisé (CETG).

Ce type de traitement permet d'améliorer la plupart des symptômes, de ralentir leur évolution ou de prévenir certaines complications.

Actuellement, deux traitements sont disponibles pour la MG de type 1 (MG1) : le traitement enzymatique de substitution et le traitement par réduction de substrat (figure 1).

♦ **L'enzymothérapie substitutive (ETS)** est l'un des deux types de traitement actuellement disponibles. Deux molécules appartiennent à ce groupe : l'imiglucérase (Cerezyme®) et la vélagluçérase (Vpriv®). Ce traitement remplace l'enzyme lysosomale absente par de l'enzyme recombinante humaine administrée en perfusion. Cette enzyme de substitution permet la dégradation du glucocérébroside accumulé en céramide et en glucose. L'ETS est administrée toutes les deux semaines en moyenne. Dans l'ensemble, elle est bien tolérée et présente très peu d'effets secondaires.

L'évolution de la maladie peut être ralentie ou arrêtée, ce qui permet à de nombreux patients de mener une vie normale.

Depuis sa commercialisation, en 1991, l'ETS a été utilisée pour traiter plus de 4 000 personnes dans le monde.

♦ **Les inhibiteurs de la synthèse du substrat (ISS)** sont un autre type de traitement envisageable.

Le miglustat (Zavesca®) est un inhibiteur de glucosylcéramide synthétase, enzyme responsable de la première étape de la synthèse de la plupart des glucolipides.

Ce traitement, administré par voie orale, a pour but de réduire la synthèse du substrat qui est produit et accumulé dans les cellules. Cependant, cet ISS n'est efficace que dans certains cas. Souvent à l'origine d'effets secondaires indésirables, il donne des résultats inférieurs en termes d'efficacité à ceux obtenus par l'ETS.

L'ISS est indiqué dans la MG1 légère à modérée quand l'ETS ne convient pas.

L'eliglustat (Cerdelga®), dont la commercialisation est attendue pour 2016 en France, est un nouvel analogue de la glucosylcéramide administré par voie orale. Il est conçu pour inhiber partiellement l'enzyme glucosylcéramide synthase et réduire la production de glucosylcéramide, la substance qui s'accumule dans les cellules et les tissus des personnes atteintes de la MG.

♦ **Des thérapies complémentaires ou des interventions** contribuent, par ailleurs, à atténuer les symptômes : administration d'analgésiques et arthroplastie de la hanche.

### Impact sur la qualité de vie

La MG peut avoir de nombreuses répercussions : bouleversement de la vie professionnelle (adaptation du temps de travail, reclassement, etc.), limitation de la vie sociale,





Pour les patients atteints de la maladie de Gaucher, la fatigue est à l'origine des principales difficultés, avant les douleurs.

remise en cause de l'équilibre du couple et de la famille.

♦ **En France, les malades sont traités à l'hôpital ou à domicile** quand cela est possible. Pour les patients ayant une activité professionnelle incompatible avec les contraintes liées à une hospitalisation de jour, le traitement à domicile représente une alternative précieuse car les perfusions peuvent être réalisées en dehors des horaires de travail et/ou les jours de congé. L'autoperfusion peut être mise place. Dans ce cas, le médecin prescripteur doit s'assurer de la bonne compréhension par le patient de sa maladie et du bon déroulement de ses perfusions.

♦ **Les personnes atteintes de la MG1 mènent souvent une vie très proche de la "normale"**, les adultes pouvant conserver une activité professionnelle. Néanmoins, certaines manifestations de la maladie ont des conséquences sur la vie quotidienne. La fatigue est, pour les patients, à l'origine des principales difficultés, avant les douleurs. Pour les adultes, il peut être difficile d'allier vie familiale et sociale, et rythme professionnel intense. Néanmoins, en aménageant des temps de repos et en menant autant que possible une vie régulière, il est possible de conserver des activités quotidiennes normales.

La douleur (chronique ou aiguë) est parfois invalidante. Certains malades vivent ainsi dans la crainte de la survenue de crises osseuses aiguës. Les atteintes osseuses sévères peuvent constituer un obstacle à la mobilité et à l'autonomie, et nécessiter des adaptations (mode de transport, aménagement du domicile, aide à la marche...).

### Première approche d'éducation thérapeutique

♦ **Le premier programme de training de malades à destination d'autres malades** a vu le jour aux États-Unis dans les années 1980, sous l'instigation de Kate Lorig, une infirmière de Californie, pionnière dans le développement de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) en rhumatologie. Atteinte d'une MG depuis l'enfance, cette dernière a créé les cours sur "l'arthrite pour tous". Son expérience est appréciée par les professionnels de santé, les associations de patients et les patients eux-mêmes. À ce jour, Kate Lorig dirige le *Stanford Patient Education Research Center*. Professeure à la *Stanford School of Medicine*, elle développe, depuis 1979, des programmes d'autogestion qui ont donné naissance au *Chronic*

*Disease Self-Management Program* (CDSMP), désormais proposé sous l'appellation "Evivo" dans l'espace germanophone et francophone.

♦ **Evivo est un cours donné en petit groupe (8 à 15 personnes) sous la forme d'ateliers interactifs hebdomadaires** d'une durée de deux heures et demie, pendant six semaines. Ce sont en général deux personnes, atteintes elles-mêmes d'une maladie chronique, qui l'animent.

♦ **Les thèmes abordés sont :**

- gérer la douleur ;
- composer un programme personnel d'exercice physique ;
- se préparer à une visite chez le médecin ;
- s'alimenter plus sainement ;
- trouver des moyens et des idées pour gérer autrement les limitations au quotidien ;
- renforcer la confiance en soi et se motiver soi-même.

### Genèse du programme national d'ETP dédié à la MG1

Les programmes d'ETP recommandés par les autorités de santé françaises et la Haute Autorité de santé (HAS) ont pour objectifs d'améliorer la compréhension de la maladie par le malade (et ses proches) afin qu'il puisse acquérir une plus grande autonomie et participer de façon active à la prise en charge aux côtés des professionnels de santé [2].

♦ **Le programme français d'ETP dédié à la MG1** a été conçu par un groupe pluridisciplinaire expert dans la prise en charge de la MG1, soutenu par le CETG et l'association Vaincre les maladies lysosomales (VML), et coordonné par EduSanté avec le soutien financier du laboratoire Genzyme.

En aval de la conception des outils d'animation par ce groupe, plusieurs équipes régionales ont reçu une formation obligatoire à la pratique de l'ETP, visant à développer des compétences en termes de



### Encadré 1. Témoignage d'un couple ayant participé au programme d'ETP

♦ **Le patient :** « J'ai été diagnostiqué malade de Gaucher type 1 à 23 ans, après une enfance et une adolescence ponctuées par des périodes de fatigue, de douleurs articulaires et osseuses. À l'époque, il y avait beaucoup de tâtonnements dans la manière de soigner les patients. Mon parcours : ablation de la rate en 1992, pose de prothèses totales en 1998 (nécroses des têtes fémorales) et toujours des douleurs et de la fatigue, plus un métier physique à gérer. Puis, internet m'a offert une meilleure connaissance de la maladie. Un changement de médecin et, enfin, un traitement, contraignant mais bénéfique physiquement et moralement, ont fait évoluer les choses. La rencontre de personnes engagées (à titre personnel et professionnel) pour m'accompagner dans le déroulement et la compréhension de ma maladie est porteuse d'espoir, pour moi, mon couple et ma famille. Je pense à l'avenir, aux malades traités plus tôt et surtout aux nouveaux médicaments plus faciles à gérer mais aussi aux soignants qui se battent pour nous. Merci. »

♦ **Sa conjointe :** « J'ai accepté de parler de mon vécu car je pense que d'autres personnes se retrouveront dans mon expérience en tant qu'épouse d'une personne atteinte de la maladie

de Gaucher. J'ai vite compris que l'on vivait à trois et que le dominant était la maladie, c'est elle qui décide. J'avais besoin de la connaître pour la comprendre et l'accepter. Mais je me suis sentie exclue pendant de longues années par les médecins. Je venais régulièrement avec mon époux lors de ses consultations ou hospitalisations, mais j'avais l'impression d'être invisible. J'ai ressenti un mal-être important parce qu'au début de notre vie commune, mon mari n'avait pas de traitement et que la maladie a engendré des complications médicales. Un travail à assumer, deux enfants en bas âge, une maison à entretenir et un mari malade ! Moi aussi j'ai des limites et personne ne s'est posé la question de savoir si je tenais le coup. Certes, je n'étais pas malade mais un soutien moral aurait été le bienvenu. Même si je sais que les douleurs et la fatigue sont pratiquement omniprésentes, il est frustrant de mettre certains projets entre parenthèses. C'est difficile de vivre comme un couple ordinaire. J'ai eu et j'ai encore des périodes de doutes. Est-ce que je serai assez forte pour assumer son handicap toute une vie ? De quoi sera fait l'avenir ? »

communication, de pédagogie et d'évaluation.

Forte de son expertise en ETP dans les domaines du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et des maladies auto-immunes, l'équipe régionale d'Aquitaine, constituée d'une pharmacienne coordinatrice du programme, d'un médecin, d'une infirmière et d'une psychologue, s'est chargée de présenter à l'Agence régionale de santé (ARS) Aquitaine le programme national d'ETP de la MG1 qui a été autorisé le 15 mars 2013.

♦ **Ce programme d'ETP s'est déroulé en trois temps :**

- un temps individuel consacré à l'élaboration du diagnostic éducatif (analyse des attentes et besoins du patient, définition des objectifs pédagogiques, présentation du déroulé des activités éducatives) ;
- un temps collectif (une douzaine de participants associant patients et conjoints) constitué de trois ateliers thématiques de deux heures chacun, sur une période

de quatre mois, destinés à l'acquisition des compétences (mieux comprendre la MG et ses conséquences, vivre avec la MG au quotidien et mieux accepter/gérer son traitement) ;

- un nouveau temps individuel consacré à l'évaluation, d'une part, des compétences acquises et, d'autre part, du ressenti du patient vis-à-vis du programme.

♦ **Les principaux outils utilisés** ont été : chevalet imagier, cartes de signes cliniques et de symptômes, poster anatomique, cartes de traitement et de photo-expression.

Si chaque atelier a été minutieusement préparé par l'équipe éducative (guide d'animation, objectifs pédagogiques, choix des outils, durée), c'est l'échange entre les patients qui a constitué le moteur de la séance et non l'enseignement directif et prescriptif.

Chaque atelier s'est clôturé par une synthèse des messages évoqués durant la séance, que le patient a pu retrouver dans le livret qui lui a été remis [3-5].

### Évaluation du programme d'ETP

À l'issue de ce programme, l'équipe éducative d'Aquitaine a rédigé un rapport soulignant les corrections à apporter et démontrant l'intérêt d'une évaluation de ce programme d'ETP. Dans cet objectif, elle a souhaité saisir les expériences au plus près des récits de vie et a donc mené, avec l'aide d'un sociologue, des entretiens avec les patients et leurs proches (encadré 1).

Ce sociologue, habitué aux questions de santé mais naïf sur la question de la MG, a travaillé en collaboration avec l'équipe de recherche en ETP experte dans la prise en charge de la maladie, donc plus à même de saisir ce qui en fait la spécificité dans l'expérience des patients.

Les interviews ont été réalisées sur la base d'une grille d'entretien validée par l'équipe. Les patients ont été convoqués le premier mois suivant l'issue du programme d'ETP, afin d'évaluer leur expérience immédiate, puis six mois après, afin

de rendre compte du transfert des connaissances en situation du quotidien et d'appréhender les effets du programme.

♦ **Cette enquête a permis de mettre en avant :**

- la réflexivité du patient sur son parcours ;
- les changements/interférences entre l'ETP et l'investissement individuel du patient ou des proches ;
- les effets sur la durée de l'ETP ;
- les hypothétiques éléments que les premiers entretiens auraient laissés incertains.

♦ **Trois aspects fondamentaux dans la prise en charge du patient** ont, parallèlement, été mis en lumière :

- la relation entre soignants et soignés ;
- l'importance des interactions entre les patients dans le cadre du groupe et l'inclusion des conjoints ou des proches dans le dispositif d'ETP.

Fort de ces premiers résultats, ce travail de recherche, associant de nouvelles collaborations dans le réseau de professionnels spécialisés dans la MG, est actuellement proposé aux autres équipes nationales participant au programme d'ETP dédié à la MG1.

Leurs évaluations combinées devraient permettre d'optimiser la qualité de ce programme d'ETP dans une optique commune d'amélioration de la connaissance et du vécu de la maladie par les patients et leur entourage, et d'étendre ces travaux à d'autres maladies rares.

## ETP et pharmacie clinique

En France, depuis la parution de la loi du 24 juillet 1987, le service pharmacie de l'hôpital est assimilé aux autres services médicaux alors qu'il était auparavant assimilé à l'administration [6]. La pratique s'est ainsi progressivement centrée sur le patient.

La bonne acceptabilité des interventions pharmaceutiques par les médecins rend compte de la pertinence de l'activité de pharmacie clinique et permet d'envisager une collaboration étroite médecin-pharmacien.

L'application réelle de cette discipline est en pleine progression en Europe, comme en témoignent les activités croissantes de la société savante de référence, l'*European Society of Clinical Pharmacy* (ESCP), et de la Société française de pharmacie clinique (SFPC). Cette discipline a plus de trente ans d'existence dans les pays anglo-saxons où, dans les hôpitaux, les pharmaciens font partie intégrante des services cliniques et travaillent avec les médecins.

♦ **La pharmacie clinique est une discipline pharmaceutique et un mode d'exercice de la pharmacie, tant hospitalier qu'officiel, qui permet aux pharmaciens :**

- d'optimiser les choix thérapeutiques, la dispensation et l'administration des médicaments ;
- de formuler des "avis pharmaceutiques" sur toute prescription au sein de l'équipe médicale afin d'optimiser un traitement médicamenteux et d'éviter les accidents iatrogènes.

♦ **Le pharmacien clinicien intervient à différents niveaux de la prise en charge** de la thérapeutique médicamenteuse. Son activité est centrée autour du patient et ciblée sur une bonne prescription et une bonne utilisation des médicaments. Il s'attache spécifiquement à ce que l'observance du patient soit correcte, que ce dernier comprenne bien ses traitements, mais aussi qu'il connaisse et sache gérer les effets indésirables. Il doit donc :

- identifier les besoins du patient et éventuellement ses difficultés liées à son traitement, ce qui implique de communiquer non seulement avec l'équipe de soins mais aussi de se mettre à l'écoute du malade ;

- développer un "plan de soins", en accord avec l'équipe de soins et le patient, donc déterminer le(s) objectif(s) atteignable(s) pour ce dernier ;
- mettre en place une stratégie thérapeutique, en collaboration avec l'équipe soignante et le patient ;
- évaluer et adapter la prise en charge en fonction des nouveaux besoins du patient.

Cette définition des soins pharmaceutiques rejoint les grandes lignes de la démarche éducative.

L'ETP est dorénavant clairement définie et incite le pharmacien à s'engager auprès des patients dans des programmes, en partenariat avec les autres professionnels de santé.

Elle est partie intégrante des soins pharmaceutiques.

## Conclusion

L'implication du pharmacien est une valence ajoutée à une équipe pluridisciplinaire d'ETP, puisqu'il est riche d'une pratique pharmaceutique experte en la matière.

Le pharmacien est ainsi un maillon privilégié du programme d'éducation thérapeutique élaboré autour du patient atteint d'une maladie chronique, à travers une approche personnalisée de "drug counseling", dans un objectif d'optimisation de la prescription et de sécurisation du bon usage des traitements et de prévention de la iatrogénie. ▶

## Références

- [1] Haute Autorité de santé (HAS). Maladie de gaucher. Protocole national de diagnostic et de soins. Janvier 2007. [www.has-sante.fr/.../c.../ald-n-17-pnds-sur-la-maladie-de-gaucher](http://www.has-sante.fr/.../c.../ald-n-17-pnds-sur-la-maladie-de-gaucher)
- [2] Haute Autorité de santé (HAS). Éducation thérapeutique du patient : définition, finalités et organisation. Juin 2007. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_definition\\_finalites\\_-\\_recommandations\\_juin\\_2007.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf)
- [3] Foucaud J, Bury JA, Balcou-Debussche M, Eymard C. Éducation thérapeutique du patient. Modèles, pratiques et évaluation. Saint-Denis: Inpes; 2010.
- [4] Lacroix A, Assal JP. L'éducation thérapeutique des patients. Accompagner les patients avec une maladie chronique : nouvelles approches. 3<sup>e</sup> édition. Paris: Maloine; 2011.
- [5] Sandrin B. Éducation thérapeutique et promotion de la santé : quelle démarche éducative ? Revue française de Santé Publique. 2013; 25 (Suppl. 2):125-35.
- [6] Loi n° 87-575 du 24 juillet 1987 relative aux établissements d'hospitalisation et à l'équipement sanitaire. <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000687466>

Déclaration de liens d'intérêts  
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

# Lutter contre les puces du chien et du chat

Pascal COUDERT<sup>a,\*</sup>  
Professeur des Universités  
Émilie DONAS<sup>b</sup>  
Vétérinaire

<sup>a</sup>Laboratoire  
de Chimie thérapeutique,  
Faculté de pharmacie,  
Université d'Auvergne,  
28 place Henri-Dunant,  
63001 Clermont-Ferrand  
cedex 1, France

<sup>b</sup>24 avenue du Général-de-  
Gaulle, 69110 Sainte-Foy-lès-  
Lyon, France

**Insecte le plus fréquemment retrouvé chez les carnivores domestiques, la puce ne génère pas que des troubles cutanés chez ses hôtes. Elle peut en effet être vectrice d'helminthes du type ténia et de filaires chez le chien, ainsi que de bactéries chez le chat. Le pharmacien est à même de conseiller les propriétaires d'animaux de compagnie. L'éviction des puces suppose l'usage de principes actifs et de formes galéniques adaptés à chaque animal mais aussi un traitement spécifique des locaux et habitations.**

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - antiparasitaire ; antipuce ; chat ; chien

**Fighting against dog and cat fleas.** The most frequently found insect in domestic carnivores, the flea does not just produce skin disorders in its hosts. It can also be a vector of helminths such as tapeworms and heartworms in dogs, as well as bacteria in cats. The pharmacist is in a position to be able to advise pet owners. The eradication of fleas requires the use of active principles and galenic forms adapted to each animal as well as a specific treatment for the living areas.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - anti-flea treatment; antiparasitic; cat; dog

La puce est l'ectoparasite le plus couramment rencontré chez les carnivores, quel que soit leur mode de vie, rural ou urbain. Cet insecte s'est adapté au milieu extérieur comme aux maisons et peut donc être présent tout au long de l'année même si les infestations sont plus importantes du printemps à l'automne. De ce fait, cette parasitose fait l'objet de

fréquentes demandes de conseils auprès du pharmacien de la part des propriétaires de chiens et de chats. Une lutte efficace contre les puces suppose d'en connaître la biologie pour mieux expliquer que le traitement doit s'adresser aussi bien à l'animal qu'à son environnement immédiat.

## Le parasite

♦ La puce appartient à l'ordre des Siphonaptères, famille des Pulicidés [1]. C'est un insecte aptère de couleur brun orangé foncé, mesurant de 2 à 4 millimètres, qui possède trois paires de pattes très développées, adaptées au saut, et un corps comprimé latéralement afin de mieux progresser dans le pelage de son hôte. Une sorte de peigne au niveau de la tête lui permet de s'accrocher aux poils des animaux. L'appareil buccal de la puce se compose de trois stylets : le médian, creux, forme le canal d'aspiration du sang ; les deux autres stylets permettent d'injecter

une salive à effet anticoagulant et allergisant. La puce adulte est hématophage tandis que la larve est détritiphage, se nourrissant des squames, déjections de puces et de débris alimentaires présents dans l'environnement. Deux espèces de parasites sont retrouvées en général chez les carnivores domestiques : dans 90 % des cas, *Ctenocephalides felis*, puce du chat et du chien, et *Ctenocephalides canis*, spécifique du chien.

♦ La durée de vie de la puce varie entre un et trois mois avec un cycle de reproduction qui s'étend sur trois à quatre semaines (figure 1) [1,2]. Le cycle est d'autant plus court que le temps est humide et chaud. L'adulte de *Ctenocephalides* est hématophage mais ne digère qu'un faible pourcentage du sang ingéré, le reste étant éliminé sous forme de petites fèces noires. L'alimentation stimule la ponte des œufs des adultes femelles. Les puces se reproduisent très rapidement : en 48 heures environ après leur

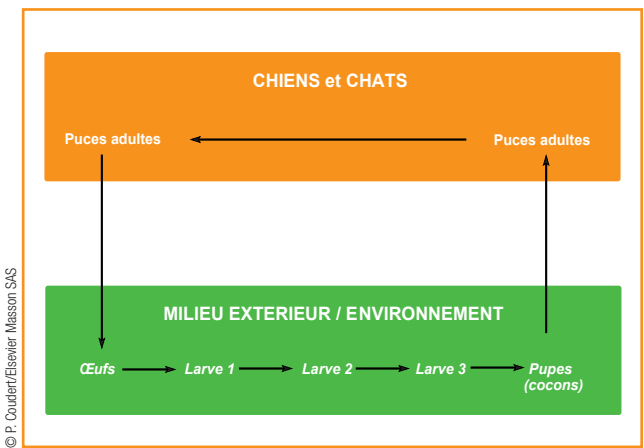


Figure 1. Cycle de développement de la puce [1].

\*Auteur correspondant.  
Adresse e-mail :  
pascal.coudert@u-clermont1.fr  
(P. Coudert).

repas sanguin, initié dans les 30 minutes qui suivent leur arrivée sur le chat ou le chien. L'adulte femelle pond au cours de sa vie plusieurs centaines d'œufs (20 à 50 par jour sur une période d'environ deux mois). Ces petits œufs blancs de forme ovale (0,5 mm de longueur) n'adhèrent pas à la peau ni aux poils mais tombent librement de l'hôte pour contaminer la litière, les planchers, les tapis et l'environnement. Les œufs éclosent en quelques jours pour donner naissance à des larves vermiformes, photophobes, pratiquement invisibles à l'œil nu, mesurant quelques millimètres de longueur. Après une évolution en trois stades larvaires, chaque larve tisse un cocon dans lequel se déroule une métamorphose qui aboutit au stade adulte en une dizaine de jours. Si les conditions sont défavorables, les jeunes puces sont capables de survivre à l'état de nymphes, protégées dans leur cocon, cinq à six mois. Cette forme n'est jamais détruite par les insecticides. La présence d'un hôte potentiel trahie par les trépidations de ses pas ou la concentration en gaz carbonique du milieu peut provoquer des libérations massives de parasites à partir des cocons. Ce qui explique les invasions observées au retour de vacances.

## La clinique

♦ **Les puces se nourrissent rapidement en mordant à travers l'épiderme** et en suçant le sang des capillaires de la peau lésée. De multiples piqûres peuvent être faites à un seul endroit en quelques minutes et plusieurs puces peuvent provoquer des centaines de pénétrations cutanées. Dans ce cas, une infestation massive peut provoquer une anémie chez les jeunes animaux. La présence des puces est confirmée par l'observation de leurs excréments, petits grains sombres en forme de virgule disséminés dans les poils de l'animal, qui

deviennent rouges lorsqu'ils sont mouillés.

♦ **Les hôtes qui ne sont pas hypersensibles aux antigènes salivaires des puces présentent peu ou pas de réactions cutanées**, cependant nombreux sont ceux, en particulier les chiens, qui finissent par manifester une dermite par allergie aux piqûres de puces. Chez ces derniers, les lésions de grattage se localisent aux régions dorso-lombaire, abdominale et inguinale, à la base de la queue et au cou.

♦ **La puce peut elle-même être l'hôte intermédiaire d'un parasite intestinal**, *Dipylidium caninum*, cestode du type ténia. Sous l'effet de la démangeaison, le chien qui mordille son pelage peut alors ingérer une puce infestée. Le développement d'un ver adulte dans l'intestin de l'animal sera suspecté par la présence d'anneaux en forme de grain de riz aux marges de l'anus. Il conviendra dès lors de traiter cette parasitose secondaire avec un vermifuge adapté. Les puces du chien et du chat sont également vectrices d'une filaire, *Dipetalonema reconditum*, nématode parasite du tissu périrénal du chien.

♦ **Le chat est le principal réservoir de *Bartonella henselae***, bactérie qui lui est transmise par *Ctenocephalides felis* [3]. En effectuant son repas sanguin sur un chat contaminé, la puce infecte ses propres déjections qui restent sur le pelage du félin. C'est en se grattant que le chat contamine ses griffes et peut alors inoculer la bactérie à l'homme lors d'une griffure. Cette pathologie rare (environ 5 000 cas par an en France), connue sous le nom de "maladie des griffes du chat", est en général bénigne et se caractérise par un état fébrile avec une ou plusieurs adénopathies souvent inflammatoires, des myalgies, une anorexie et de l'asthénie.

## Les antiparasitaires

Se débarrasser des puces sur un animal suppose de traiter tous les

chiens et chats vivant sous le même toit, sans oublier de réaliser l'éviction des larves et puces présentes dans l'environnement. Il est nécessaire de traiter l'animal et l'environnement sur une longue période afin de briser le cycle de reproduction de la puce et de prévenir les rechutes. Les produits agissent soit par toxicité directe sur les puces adultes, voire les larves, soit par inhibition de la croissance des insectes. Le choix de l'antiparasitaire dépend de sa durée d'action, de sa résistance à l'eau et de la forme galénique sous laquelle il est présenté.

♦ **Pour traiter l'animal**, plusieurs familles chimiques, agissant selon des mécanismes d'action différents, sont disponibles (*encadré 1*). Le propoxur et le dimpylate sont des inhibiteurs de cholinestérases provoquant des troubles neurophysiologiques chez les parasites. En modifiant la perméabilité axonale aux ions sodium et potassium, les pyrèthroïdes bloquent la transmission nerveuse des puces. L'action des pyrèthrine peut être potentialisée par le butoxyde de pipéronyle qui inhibe les enzymes du groupe des cytochromes P<sub>450</sub> responsables de leur métabolisme chez les insectes. Quant au fipronil et au pyriprole, ils agissent par inhibition de l'acide gamma aminobutyrique (GABA), principal neurorégulateur du système nerveux central des invertébrés, alors que la moxidectine a un effet potentialisateur du GABA. L'imidaclopride se singularise par un mécanisme d'action lié au blocage des récepteurs nicotiques des puces, entraînant leur paralysie ; c'est également le cas du nitenpyram. À l'inverse, l'effet neurotoxique du spinosad est dû à une stimulation des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine. En ce qui concerne la métaflumizone et l'indoxacarbe, ces dérivés bloquent les canaux sodiques provoquant, là aussi, la paralysie des parasites. Le lufénuron, le pyriproxifène et le



## Références

- [1] Franc M. Les puces du chien et du chat. Insectes. 2006;143:11-3.  
[2] Rivaud A. Formation chat : cycle de la puce. Pharmavet. 2009;181:13-8.  
[3] Boillat N, Greub G. Maladie des griffes du chat et autres bartonelloses, Rev Med Suisse. 2008;4:901-7.

### Encadré 1. Produits utilisables chez l'animal

- ♦ **Chez le chat** : propoxur (Cat Mack®), dimpygal (Prevenat®), tétraméthrine (Poudre tétraméthrine AB7®), imidaclopride (Advantage®, Biocanisop®), métaflumizone (Promeris®).
- ♦ **Chez le chien** : dimpygal (Biocanipro®, Prevendog®), bio-alléthrine (Ectoskin®), perméthrine (Defendog®, Dog-Net®, Pulvex®), tétraméthrine (Poudre tétraméthrine Setric®), pyriprole (Prac-Tic®), spinosad (Comfortis®), pyriproxifène (Virbac V et Complex®), association de principes actifs (Aérosol bioallethrine Thékan®, Activyl Tick Plus®, Advantix®, Duowin®, Pustix Duo®, Certifect®, Promeris Duo®).
- ♦ **Chez le chien et le chat** : dimpygal (Parasikan®), tétraméthrine (Shampooing tétraméthrine TMT®, Shampooing tétraméthrine Beaphar®, Poudre tétraméthrine TMT®), fipronil (Effipro®, Eliminal®, Fiprosil®, Fiprostop®, Flevox®, Frontline®, Tick-Puss®), nitenpyram (Capstar®), indoxacarbe (Activyl®), lufénuron (Program®), association de principes actifs (Seresto®, Frontline Combo®, Advocate®).

méthoprène sont des inhibiteurs de croissance des puces. Ainsi, après administration orale ou injectable, le lufénuron présent dans le sang des carnivores est ingéré par la puce lors de son repas sanguin. Le développement des œufs des puces et des larves est alors bloqué par inhibition de la synthèse de chitine, constituant principal de la cuticule des insectes. Enfin, le pyriproxifène et le méthoprène sont des analogues synthétiques de l'hormone juvénile des parasites. Ils miment l'activité de celle-ci et bloquent de ce fait le développement des œufs et le passage de la chrysalide à l'état de puce adulte.

♦ **En ce qui concerne le choix de la forme galénique**, dans un premier temps, afin de débarrasser l'animal de ses puces, les formes aérosol, shampoings ou comprimés à action flash (nitenpyram, spinosad) seront préconisées. Les poudres sont également utilisables et doivent être appliquées à rebrousse-poil. Dans un but à la fois préventif et curatif, les colliers présentent une longue durée d'action mais leur efficacité reste localisée autour du cou, ce qui les fait réserver aux chats et aux petites races de chien. Certains sprays s'avèrent efficaces pendant plus d'un mois, à condition d'être appliqués soigneusement sur tout le corps de

l'animal. Les *spot on* offrent l'avantage d'une plus grande facilité d'application tout en présentant un effet rémanent. Cette forme galénique agit avant même que la puce n'ait piqué son hôte, ce qui en fait un traitement particulièrement recommandé pour les animaux allergiques à la salive de l'insecte qui contient des allergènes pouvant provoquer une véritable dermatite atopique. Les sorties avec baignades répétées ou le toilettage peuvent rendre inefficace le produit utilisé, rendant nécessaire une application plus fréquente. Cependant, certains produits comme l'indoxacarbe demeurent efficaces même après un bain.

Chez la femelle gestante ou allaitante, le nitenpyram, l'imidaclopride, la métaflumizone, le lufénuron et le pyriproxifène sont utilisables. L'association de plusieurs principes actifs tels que fipronil, méthoprène

### Encadré 2. Produits utilisables dans les habitations

Association de principes actifs : Tiquanis Habitat®, Bombe insecticide Moureau®, Eco Logis®, Insecticide Habitat®, Parastop®, Advantome®.

et amitraz offre l'avantage d'un traitement polyvalent vis-à-vis des puces, des poux et des tiques.

♦ **Concernant les traitements réservés aux locaux et habitations**, il faut distinguer le cas où l'environnement est bien délimité et clos et peut, par conséquent, être traité par pulvérisation de celui non maîtrisable, représenté par le milieu extérieur. Les principes actifs utilisables au niveau de l'habitation sont du même type que ceux employés pour les animaux : ils se présentent sous forme de pulvérisateurs ou de diffuseurs qui contiennent en général, outre un insecticide adulticide, un inhibiteur de croissance des insectes assurant une efficacité du traitement pendant plusieurs mois (encadré 2). Si les puces adultes vivent principalement sur l'animal, les œufs et les larves se développent dans le milieu extérieur : les tapis, les coussins, le long des plinthes et les fentes du plancher doivent donc faire l'objet d'une attention particulière pour éradiquer les parasites sans oublier de vider le sac des aspirateurs qui peut contenir de nombreux cocons, œufs et larves.

### Comment éviter la recontamination

Les propriétaires d'animaux souhaitent avant tout débarrasser ces derniers de leurs parasites. Mais pour obtenir un effet durable et éviter toute recontamination, une lutte intégrée associant un traitement de l'habitation est primordiale, 95 % des parasites se trouvant sous forme immature dans l'environnement. Le conseil du pharmacien doit s'appuyer sur sa connaissance des différentes étapes du cycle des puces justifiant l'utilisation des différents produits. Tous les animaux du foyer sans exception doivent être traités régulièrement, en fonction de la rémanence des produits. Par ailleurs, une fois le traitement antipuce réalisé, il est recommandé de vermifuger les animaux afin d'éviter le développement secondaire d'une helminthiase. ▶

# L'accompagnement nutritionnel d'un patient atteint d'un cancer et présentant une perte de poids

**La dénutrition est une complication fréquente du cancer et de ses traitements ainsi qu'un facteur aggravant du pronostic. Il est essentiel de la prévenir et de la combattre afin de pallier une altération de la qualité de vie et une diminution de l'efficacité et de la tolérance des traitements oncologiques. Augmenter l'apport énergétique sans augmenter la quantité de nourriture peut permettre de mieux faire face à la pathologie.**

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

**Mots clés** - cancer ; chimiothérapie ; dénutrition ; perte d'appétit ; perte de poids ; recommandation nutritionnelle

**U**n patient sur deux souffrant d'un cancer perd du poids au cours de la maladie. La prévalence de la dénutrition varie de 30 à 80 % en fonction du type de cancer, du patient et des outils de mesure utilisés [1,2]. La dénutrition hypothèque les chances de guérison et serait directement responsable du décès des patients cancéreux dans 5 à 25 % des cas [1-4].

## Les principaux enjeux

♦ **La dénutrition doit être prévenue et traitée précocement** [4] afin d'améliorer la qualité de vie des patients, l'efficacité et la tolérance des traitements oncologiques, ainsi que le pronostic vital [1]. Des conseils nutritionnels de qualité visent une meilleure compréhension et une mise en pratique optimale des mesures permettant de limiter la perte pondérale.

## Mieux comprendre la perte de poids

« À pathologie égale, un patient dénutri a un risque de mortalité plus important qu'un patient non dénutri. » [4]

♦ **Au cours des cancers, et plus particulièrement des cancers digestifs, la dénutrition est une complication fréquente** [4]. Certaines thérapeutiques, la douleur, l'anxiété ou la pathologie cancéreuse elle-même affectent l'appétit [5], poussent le patient à modifier ses habitudes alimentaires et précarisent l'équilibre entre les apports et les besoins nutritionnels. Les besoins énergétiques journaliers de l'organisme ne sont plus couverts et sont même souvent augmentés du fait de la maladie alors que les apports spontanés en calories et protéines sont diminués en raison de la perte d'appétit (anorexie), des complications des thérapeutiques, des troubles gustatifs (perte de goût), etc. La conséquence immédiate est une perte de poids tout d'abord minime mais pouvant conduire, en cas de déséquilibre prolongé, à une dénutrition aux répercussions importantes [2,6].

♦ **La dénutrition aboutit à une dégradation de l'état général**, s'accompagnant d'une importante maigreur due à une diminution de la masse grasseuse et surtout musculaire (cachexie) [4]. Elle altère le fonctionnement normal de l'organisme (muscles, cerveau, défenses contre les infections, cicatrisation...). Elle atteint constamment et profondément la qualité de vie [4] : réduction des activités sociales et fatigabilité musculaire avec asthénie, laquelle favorise l'alitement et réduit d'autant l'activité physique, ce qui aggrave le déficit musculaire [4].

♦ **La dénutrition peut entraver les traitements** puisqu'elle augmente la toxicité de la chimiothérapie et de la radiothérapie, ainsi que le risque de complications postopératoires [2,4]. À titre d'exemple, les patients traités par chimiothérapie qui perdent du poids présentent plus d'épisodes de toxicité. La diminution de la masse musculaire, donc du volume de distribution des agents chimiothérapeutiques, explique en partie ce phénomène [1]. La dénutrition peut donc compromettre la faisabilité ainsi que l'efficacité du traitement et altérer le pronostic.

## En pratique

Une prise en charge nutritionnelle multiprofessionnelle précoce, systématique et adaptée à chaque patient contribue à améliorer l'état nutritionnel, la tolérance aux traitements, la qualité de vie et le pronostic vital [2].

## L'accompagnement nutritionnel

« Depuis l'annonce de mon cancer et le début des examens, j'ai une boule à l'estomac qui m'empêche de manger. » Dès l'annonce du diagnostic, le patient reçoit des informations sur son programme personnalisé de soins, le traitement oncologique qu'il suivra ainsi que sur les recommandations nutritionnelles à observer afin d'éviter une dénutrition. L'évaluation nutritionnelle comprend le

Caroline BATTU  
Pharmacien

76 rue Victor-Gelu,  
83000 Toulon, France

Adresse e-mail :  
caroline.battu@orange.fr  
(C. Battu).

## Notes

<sup>1</sup> Le Réseau national alimentation cancer recherche (réseau NACRe) est un réseau de laboratoires de recherche publique engagés dans le domaine nutrition et cancer. Grâce à la mise en commun des moyens de recherche et des compétences, le réseau a pour objectif d'améliorer la connaissance des relations entre facteurs nutritionnels et cancers, dans une finalité de prévention. [www6.inra.fr/nacre/PendantleCancer](http://www6.inra.fr/nacre/PendantleCancer)

<sup>2</sup> "Vite fait, Bienfaits®" est un site sur lequel l'Institut polytechnique La Salle Beauvais (60), qui effectue des recherches translationnelles avec des groupes de patients depuis 2010, livre des solutions (recettes, conseils culinaires...) pour redonner envie aux patients de cuisiner pendant un cancer, malgré les effets secondaires dus aux traitements anticancéreux, en optimisant les apports nutritionnels quotidiens tout en conservant le plaisir de manger et de partager un repas en famille. Une application smartphone gratuite est maintenant téléchargeable. <http://vitefaitbienfaits.fr>

<sup>3</sup> Onco 94 Ouest, réseau ville-hôpital de cancérologie du Val-de-Marne ouest (94), a pour objectif de contribuer à l'amélioration de la qualité de la prise en charge en ville des patients atteints de cancer et/ou nécessitant des soins palliatifs, tout en améliorant les pratiques professionnelles. Son action est déterminante dans l'accompagnement des professionnels et la prise en charge pluridisciplinaire des patients. Il propose des fiches à destination des malades, des livrets de recommandations, des brochures de l'Institut national du cancer (INCa). [www.onco94.org/site/index.php?option=com\\_content&task=view&id=187&Itemid=48](http://www.onco94.org/site/index.php?option=com_content&task=view&id=187&Itemid=48)

suivi du poids corporel (afin de repérer une perte de poids anormale et/ou importante), le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), contribuant à détecter une dénutrition, et la réduction des ingesta, facteur majeur de dénutrition en cas de cancer. Selon les résultats, une consultation diététique personnalisée peut être proposée par l'oncologue (encadré 1) [4].

## Aborder le problème de la dénutrition au comptoir

♦ **La surveillance du poids et de l'appétit** ainsi que l'adaptation de l'alimentation peuvent être abordées successivement [4] lors de la délivrance de traitements en lien avec le cancer.

♦ **Le pharmacien doit rappeler au patient qu'il est essentiel de conserver son poids habituel** pendant toute la durée du traitement (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie), d'où l'importance de recommander une pesée régulière au domicile, une fois par semaine afin de repérer très précocement une perte de poids et d'être capable de réagir rapidement (encadré 1).

La vigilance s'impose tout au long du parcours de soins : « Est-ce que vous vous pesez régulièrement chez vous ? », « Quel est votre poids habituel ? », « Quel est votre poids actuel ? », « Quel était votre poids il y a un mois ? Il y a six mois ? », « Avez-vous perdu du poids involontairement ces dernières semaines ? », « Vos vêtements sont-ils devenus plus amples ? ». Chez une personne confrontée à une perte de poids, la fatigue sera accentuée, la sensibilité aux infections accrue et, finalement, la qualité de vie sera altérée [6,7]. Il convient alors de l'orienter vers une consultation spécialisée. La dénutrition est d'autant plus grave que le poids de départ est bas et que la perte pondérale est rapide et importante.

♦ **En ambulatoire, l'appétit peut être évalué par tous les professionnels de santé** (médecin traitant, pharmacien, infirmière, médecin coordinateur...) grâce à l'EPA®, une réglette d'évaluation de la prise alimentaire



Figure 1. Réglette d'évaluation de la prise alimentaire EPA®.

(figure 1). Son utilisation, recommandée par les experts de la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP), permet d'évaluer la prise alimentaire des patients atteints de cancer. Quelques questions aidant à mettre en lumière une diminution de l'appétit : « Avez-vous bon appétit en ce moment ? », « Mangez-vous moins que d'habitude ? », « Si c'est le cas, depuis combien de temps ? », « En connaissez-vous les raisons ? ». Il peut alors être utile d'utiliser l'échelle visuelle analogique car toute baisse des apports alimentaires n'est pas anodine et nécessite d'orienter le patient vers une consultation diététique. En effet, il est recommandé de proposer un conseil diététique personnalisé à tout patient dénutri ou ayant des ingesta inférieurs aux deux tiers des besoins journaliers ou dont le score à l'échelle visuelle analogique est < 7 [8].

## Aider le patient à intégrer sa pathologie et ses traitements

♦ **À l'annonce du diagnostic**, toute personne, quelle qu'elle soit, peut peiner à mémoriser en totalité ce qui lui est expliqué et donc ressentir des difficultés en termes de suivi et d'observance nutritionnels. Pour le patient, confronté brutalement au cancer (pathologie lourde) et aux traitements qui l'accompagnent, donc aux nombreux effets secondaires, le temps d'adaptation peut être long. Le pharmacien doit relayer l'information initiée par l'équipe soignante dans le cadre du parcours de soins. Il doit alors faire preuve de compréhension, accueillir de façon empathique les craintes, attentes et besoins, prendre le temps de réexpliquer les bénéfices d'une alimentation adaptée afin d'anticiper l'apparition de la dénutrition et aider le patient à vivre mieux. De la qualité et de la compréhensibilité de l'information délivrée dépendront en grande partie son acceptation, son observance et donc l'efficacité des traitements.

♦ **Le respect de mesures nutritionnelles** fait partie intégrante du parcours de soins global. La réappropriation de l'acte et de l'espace culinaires représente une composante essentielle pour lutter contre la dénutrition et optimiser le bénéfice des traitements médicaux tout en conservant un apport nutritionnel optimal et le plaisir de s'alimenter [9]<sup>1,2</sup>. Le pharmacien peut évaluer ce que le patient a compris de sa maladie et de son traitement, s'il a intégré l'action et l'impact de la chimiothérapie sur la perte de poids. Il est essentiel de s'attacher

### Encadré 1. Quelques critères de dénutrition

♦ **Perte de poids** : > 5 % du poids habituel en un mois ; > 10 % du poids habituel en six mois. Une perte de poids de 5 kg doit interpeller.

♦ **Indice de masse corporelle (IMC)** : 18,5 ; 21 (> 70 ans). Un IMC normal n'exclut pas une dénutrition et un sujet en surcharge pondérale peut être dénutri (perte musculaire essentiellement).

♦ **Albuminémie** < 35 g/L.

Source : Zazzo JF. Dénutrition une pathologie méconnue en société d'abondance. [www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/brochure\\_denuitration.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/brochure_denuitration.pdf)

**Tableau 1. Quelques aliments recommandés en prévention de la dénutrition [5,9,10].**

Aliments riches en protéines	Aliments riches en matières grasses	Aliments riches en sucres
Lait en poudre Fromage (râpé, en cubes...) Produits laitiers Blanc d'œuf Jambon et viande hachés Poissons	Beurre, crème fraîche, crème Chantilly Mayonnaise, huiles de table (colza, noix...) Fromages (> 50 % de matières grasses) Chips, gâteaux apéritifs, rondelles de saucissons, lardons Fruits oléagineux (poudre d'amande, noix de coco râpée...) Jaune d'œuf	Sucre, miel, confiture, chocolat, caramel... Entremets, desserts lactés, gâteaux de riz ou de semoule, crèmes glacées, glaces, compotes, barres de céréales, clafoutis...

particulièrement à expliquer pourquoi cette perte de poids peut se produire, comment y faire face et éviter qu'elle ne s'aggrave. Si le patient est convaincu que les mesures proposées amélioreront son bien-être et voit sa confiance renforcée, il acceptera et suivra les conseils formulés. Le meilleur témoin d'une bonne observance des mesures hygiéno-diététiques sera le contrôle du poids habituel.

## Une alimentation variée, hyperprotéique et hypercalorique

*« À l'heure actuelle, j'ai souvent une boule à l'estomac, la nourriture m'écoeure, je n'ai pas faim, je suis fatiguée et épuisée. »*

Au cours du traitement, l'objectif de la prise en charge nutritionnelle est de maintenir le poids habituel et de stopper la perte de poids [8].

## Une alimentation adaptée pour limiter les risques de dénutrition

La prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition est initiée par des conseils visant à améliorer la qualité et la quantité des apports alimentaires : alimentation variée, hyperprotéique et hypercalorique (riche en graisses et en sucres), fractionnée et adaptée aux goûts, aux aversions et aux modifications sensorielles du patient [4].

♦ **L'alimentation doit être enrichie en calories et en protéines** [4,5,9,10]<sup>1-3</sup>. Elle doit respecter les besoins protéino-énergétiques : 25 à 30 kcal/kg/jour en péri-opératoire et 30 à 35 kcal/kg/jour en oncologie médicale. Les besoins en protéines sont de 1,2 à 1,5 g/kg de protéines par jour.

La valeur énergétique de l'alimentation peut être augmentée sans pour autant accroître la quantité d'aliments. Des aliments énergétiques riches en graisses et en sucre ainsi que des denrées riches en protéines (*tableau 1*) doivent être consommés autant que possible. Les préparations culinaires sont enrichies, sans excès, avec du jambon ou de la viande hachée, des œufs, du fromage râpé, du lait (entier) et de la crème fraîche (liquide ou épaisse). Le lait en poudre, riche en protéines et calcium, est ajouté dans la soupe, la purée, les laitages, les entremets, alors que le miel, le sucre et la confiture le sont dans les desserts et un blanc d'œuf

battu en neige dans les compotes et les crèmes pour en faire des mousses.

Les légumes peuvent être consommés en sauce béchamel plutôt que cuits à la vapeur, avec un simple filet d'huile d'olive et des dés de jambon. Des œufs durs ou du fromage peuvent être ajoutés dans les salades, ainsi que de la mayonnaise dans les salades de thon ou sur les poissons frais.

♦ **L'alimentation doit être fractionnée en cas de baisse d'appétit** [4,5,9]. Il faut conseiller :

- de prendre quatre à six repas par jour afin de consommer de petites quantités plus fréquemment dans la journée ;
- de prévoir deux à trois collations de haute densité énergétique (salées ou sucrées selon les préférences) dans la matinée, au goûter et dans la soirée ;
- d'avoir à disposition des aliments facilement consommables (compotes, laitages...).

♦ **Une alimentation hédonique doit être privilégiée** [4,5,9,10]. Les repas, moments d'échange et de convivialité, sont aussi indispensables pour maintenir de bons apports nutritionnels, le poids et le tonus durant la période de traitement.

Dans les moments où manger est plus facile, il convient de conseiller aux patients d'en profiter pour "faire des réserves" : privilégier la consommation d'aliments ou de mets qui font envie quand la faim se fait sentir, dans une ambiance calme, reposante (salle à manger plutôt que chambre), en compagnie si possible et dans une pièce aérée (sans odeurs inconfortables).

Enfin, il est recommandé de varier les aliments, les textures et les présentations dans l'assiette en agrémentant, par exemple, les plats de tranches de citron, persil, herbes aromatiques pour les rendre plus savoureux et appétissants.

## Les compléments nutritionnels oraux

L'alimentation orale (physiologique) est toujours privilégiée car elle est généralement plus agréable et permet de préserver les fonctions du tube digestif. Si l'alimentation du patient, bien qu'adaptée en fonction des conseils diététiques, reste insuffisante et que la totalité des besoins n'est pas couverte, les apports peuvent être augmentés par la prise de compléments nutritionnels oraux (CNO) (*encadré 2*).

## Références

- [1] Joly C et al. Soins nutritionnels intégrés au soin oncologique : un besoin d'optimisation. *Rev Med Suisse*. 2011;7: 2252-6.
- [2] Chappuis M et al. Nutrition et cancer. Vers un meilleur soin oncologique. Hôpitaux universitaires de Genève. Juillet 2013.
- [3] Jacquelin-Ravel N. OncoNut : optimisation de la prise en charge nutritionnelle des patients atteints de cancer. Première Journée de réadaptation oncologique ; 10 novembre 2011, Fribourg, Allemagne.
- [4] Réseau national alimentation cancer recherche (NACRe). Prévenir la dénutrition au cours du cancer et son traitement. Octobre 2014. [www6.inra.fr/nacre/Pendant-le-cancer/Prevenir-la-denuitration-au-cours-du-cancer-et-son-traitement](http://www6.inra.fr/nacre/Pendant-le-cancer/Prevenir-la-denuitration-au-cours-du-cancer-et-son-traitement)
- [5] May-Levin F, Rossignol G, Simon M. Alimentation et cancer. Comment s'alimenter pendant les traitements ? Novembre 2010. [www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/alimentation-cancer.pdf](http://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/alimentation-cancer.pdf)
- [6] Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNEP). Prise en charge précoce de la dénutrition en oncologie. Avril 2014. [www.sfnep.org/sfnep-tv/prise-charge-precoce-denuitration-oncologie](http://www.sfnep.org/sfnep-tv/prise-charge-precoce-denuitration-oncologie).
- [7] Rühlin M. Dénutrition ?! 2011. [www.sge-ssn.ch/media/Denuitration.pdf](http://www.sge-ssn.ch/media/Denuitration.pdf)
- [8] Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP). Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer. Recommandations professionnelles de la SFNEP. Novembre 2012. [www6.inra.fr/internet6\\_national\\_nacre/Pendant-le-cancer/Recommandations-nutritionnelles-pour-la-pratique-clinique/Nutrition-chez-le-patient-adulte-atteint-de-cancer-recommandations-professionnelles-SFNEP-2012](http://www6.inra.fr/internet6_national_nacre/Pendant-le-cancer/Recommandations-nutritionnelles-pour-la-pratique-clinique/Nutrition-chez-le-patient-adulte-atteint-de-cancer-recommandations-professionnelles-SFNEP-2012)



## Références

[9] Pouillart P, Laroche C, Tiray A et al. Éducation culinaire de l'adulte traité pour un cancer. *Nutrition*. 2015;29:21-6.

[10] Pouillart P. Cancer : comportement alimentaire des malades et consommation de produits laitiers. *Choléc.* 2015;146:1-6. [www.cerim.org/uploads/media/146-cancer-comportement-alimentaire-malades-et-consommation-produits-laitiers.pdf](http://www.cerim.org/uploads/media/146-cancer-comportement-alimentaire-malades-et-consommation-produits-laitiers.pdf)

[11] Réseau national alimentation cancer recherche (NACRe). Conseils pour enrichir votre alimentation. 2008. [www6.inra.fr/nacre/content/download/3455/36647/file/Livret-conseils-enrichir-alimentation.pdf](http://www6.inra.fr/nacre/content/download/3455/36647/file/Livret-conseils-enrichir-alimentation.pdf)

## Pour en savoir plus

- Centre de recherche et d'informations nutritionnelles (Cerin). Améliorer l'alimentation des patients traités pour un cancer – Témoignage Agnès Garniguy. [www.cerim.org/a/laune/amelioreralimentation-des-patientstraiteespourun-cancer.html](http://www.cerim.org/a/laune/amelioreralimentation-des-patientstraiteespourun-cancer.html)
- Hebbali A. Chimiothérapie : retrouver le goût de manger. [www.allo.docteurs.fr/actualite/santechimiotherapie-retrouver-le-gout-de-manger9228.asp?1=1](http://www.allo.docteurs.fr/actualite/santechimiotherapie-retrouver-le-gout-de-manger9228.asp?1=1)
- Pouillart P. Patients en chimiothérapie : comment leur redonner goût à la cuisine ? *Le Nouvel Observateur*. 2012. <http://leplus.nouvelobs.com/contribution/527292-patients-en-chimiotherapie-comment-leur-redonner-gout-a-la-cuisine.html>
- Pouillart P. Comment ne pas perdre l'appétit durant une chimiothérapie. [www.allo.docteurs.fr/soigner/traitementsduncancer/chimiotherapie/comment-nepas-perdre-l039appetitdurantune-chimiotherapie\\_15723.html](http://www.allo.docteurs.fr/soigner/traitementsduncancer/chimiotherapie/comment-nepas-perdre-l039appetitdurantune-chimiotherapie_15723.html)

Remerciements  
L'auteur remercie le Docteur Philippe Pouillart, enseignant chercheur en pratique culinaire et santé, Institut polytechnique La Salle Beauvais (60), pour la relecture de cette fiche, son expertise, le partage de son savoir et de son savoir-faire.

Déclaration de liens d'intérêts  
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Encadré 2. Les compléments nutritionnels oraux

Les compléments nutritionnels oraux sont des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales dont la prescription n'est pas systématique. Ils permettent d'apporter sous un faible volume des calories, des protéines, des vitamines, des minéraux et donc d'augmenter les apports en énergie et en protéines fournis par l'alimentation orale habituelle. Ils sont prêts à l'emploi et se déclinent sous différentes textures : liquide (potages, jus de fruits, boissons lactées...), semi-liquide (yaourt à boire) ou souple (crèmes, flans, gâteaux...). Ils sont consommés de préférence frais ou tiédis sous forme de collations (à distance des repas pour ne pas couper l'appétit), en complément de l'alimentation traditionnelle. Ils peuvent également être cuisinés, incorporés dans des recettes, constituant ainsi une aide sans pour autant négliger l'approche culinaire spécifique qui conserve un lien social avec l'entourage et évite la lassitude.

## Quelques conseils supplémentaires pour limiter les risques de dénutrition

Il peut être conseillé :

- d'écarter temporairement les aliments pour lesquels une aversion est apparue en les remplaçant par d'autres, équivalents sur le plan nutritionnel [11] ;
- de maintenir une activité physique (marche à son rythme, selon ses capacités une à deux fois par jour, même pendant la maladie), essentielle afin d'entretenir la faim, favoriser le maintien de la force musculaire, réduire la sensation de fatigue et améliorer la qualité de vie [4] ;
- d'adapter les horaires des repas pour écourter le jeûne nocturne et de favoriser si possible des petits déjeuners plus copieux ;
- de boire suffisamment.

## Suggestion de recette : boulettes de viande fromagères

Riche en énergie, notamment en protéines hautement digestibles, cette recette associe le fromage qui estompe également le goût métallique de la viande rouge<sup>2</sup>.

Temps de préparation : 10 minutes. Cuisson : 5 minutes.

Ingrédients (4 personnes) : 250 g de bœuf haché (10 % de matières grasses), 100 g de fromage (cantal, emmental, tomme), 20 g de miel, 10 g de beurre.

Détailler le fromage en petits dés et le mélanger avec le bœuf. Former des boulettes et réserver. Faire revenir les boulettes entre 5 et 7 minutes dans un beurre chaud en ajoutant le miel<sup>2</sup>.



© E. Gidon Dewulf/La Salle Beauvais

Boulettes de viande fromagères.

## Une alimentation variée, dense en énergie et en protéines pour pallier la perte de poids

Durant toute la période de traitement et même encore quelques mois après son arrêt (en raison d'effets thérapeutiques résiduels), il est essentiel de lutter contre la perte de poids en aidant le patient à conserver un statut nutritionnel optimal. Ainsi, le risque de dénutrition sera atténué, la toxicité limitée et l'efficacité des traitements ainsi que le pronostic de guérison optimisés. Il est également primordial de conserver un lien hédonique avec l'alimentation, qui est à la fois un moteur du lien social et de l'autonomie, permettant de garder confiance face à la pathologie.

La survenue d'éléments perturbateurs tels que la fatigue, les aversions alimentaires, la perte d'appétit et les éventuels effets secondaires (perte de goût, nausées, vomissements, mucites, diarrhées) doit également être prise en compte.

Il convient de prendre en charge constamment le patient au cours de son parcours de soins en l'écoulant, en lui prodiguant simplement des conseils adaptés à ses besoins et/ou en le réorientant si besoin vers d'autres professionnels de santé. ▶

# Médicaments inducteurs de l'ovulation

**Les nombreux médicaments inducteurs de l'ovulation disponibles sur le marché permettent d'optimiser les chances de procréation d'un couple en difficulté. Les protocoles sont compliqués à vivre au quotidien : injections souvent douloureuses, tentatives parfois infructueuses... Le rôle du pharmacien consiste à soutenir et rassurer les patientes, mais aussi à dispenser des conseils destinés à favoriser l'observance du traitement.**

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - clomifène ; gonadotrophine ; stimulation ovarienne

**L'**infertilité, définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme « l'incapacité pour un couple de procréer ou de mener une grossesse à terme au bout d'une année ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés », constitue un réel problème de santé publique puisqu'environ 14 % des couples consultent à ce sujet (+ 60 % en dix ans). En France, un tiers des infertilités concerne la femme. Ces infertilités sont surtout d'origine ovulatoire (anovulation ou dysovulation), tubaires (obturation, altération, post-infection, grossesse extra-utérine), en lien avec des anomalies utérines, cervicales (lésions du col, dysfonctionnement des glandes) ou une endométriose. Différentes techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) existent : la stimulation simple (SS), l'insémination intra-utérine (IUI) et la fécondation *in vitro* (FIV). Seule la stimulation ovarienne requiert un traitement médicamenteux qui consiste à déclencher une ovulation à l'aide de molécules capables de réguler le cycle menstruel. Ce dernier survient de manière périodique (tous les 28 jours) entre la puberté et la ménopause pour préparer l'organisme féminin à une possible fécondation. Régulé par des hormones gonadotrophiques hypothalamo-hypophysaires agissant en cascade, il se divise en deux phases séparées par l'ovulation.

♦ **La phase folliculaire**, d'une durée de 12 à 16 jours, débute par le recrutement d'environ 400 follicules primordiaux se développant jusqu'au stade de follicules secondaires desquels un follicule dominant est sélectionné pour évoluer en follicule de De Graaf. Cette maturation est contrôlée par l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (*Gonadotrophin releasing hormone* [GnRH]), stimulant la sécrétion hypophysaire de l'hormone lutéinisante (*Luteinizing hormone* [LH]) et de l'hormone folliculostimulante (*Follicle-stimulating hormone* [FSH]), la sécrétion de cette dernière en début de cycle permettant la croissance folliculaire. La sécrétion d'estradiol par le follicule mature exerce un rétrocontrôle positif sur la FSH, entraînant la dégénérescence des follicules restants.

♦ **L'ovulation** intervient entre les deux phases du cycle menstruel. À J14, la forte concentration d'estrogènes stimule l'axe hypothalamo-hypophysaire et provoque un pic pré-ovulatoire de LH responsable de l'expulsion de l'ovocyte par rupture de la paroi du follicule de De Graaf.

♦ **À la phase lutéale**, les restes cellulaires du follicule dégénèrent en corps jaune, libérant de la progestérone en sus de l'estradiol, préparant l'endomètre à une potentielle nidation et inhibant la sécrétion hypophysaire de LH et FSH. En absence de fécondation, l'involution du corps jaune après 14 à 16 jours d'activité et l'arrêt de sécrétion de progestérone déclenchent la lyse de l'endomètre, qui se manifeste par les menstruations à J28.

## Mode d'action - Propriétés pharmacologiques

Les traitements hormonaux ont pour objectifs de favoriser la maturation ovocytaire tout en préparant la muqueuse utérine à l'implantation de l'embryon. Les différents schémas thérapeutiques utilisés reposent sur trois principes : l'inhibition de l'activité hypophysaire, la stimulation ovarienne et le déclenchement de l'ovulation.

## Les anti-estrogènes

En bloquant de manière compétitive les récepteurs hypothalamiques aux estrogènes, les analogues structuraux de l'estradiol tels que le clomifène (Clomid®, Pergotime®) (*tableau 1*), s'opposent à leur rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus. Ce processus entraîne une augmentation de la sécrétion de GnRH suivie par la sécrétion hypophysaire de FSH, responsable d'une meilleure maturation folliculaire, et de LH, associée à l'ovulation.

## Les gonadotrophines

Les gonadotrophines, dont l'action s'exerce directement sur l'ovaire, sont issues des gonadotrophines :

- extraites d'urines de femmes enceintes :
  - activité hMG (association FSH/LH dénommée ménotropine, Ménopur®) ;
  - activité FSH (urofollitropine, Fostimon®) ;

## Série non classées

Topiques gastro-intestinaux  
Médicaments inducteurs de l'ovulation

Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause

Sébastien FAURE  
Professeur des Universités

UFR Santé, département Pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

Adresse e-mail :  
sebastien.faure@univ-angers.fr  
(S. Faure).

Tableau 1. Principaux médicaments inducteurs de l’ovulation.

Classe	DCI	Spécialités	Présentations	Posologies	Demi-vie
Anti-estrogènes	Citrate de clomifène	Clomid®, Pergotime®	Cp 50 mg	Femme : 50 à 150 mg/jour (cinq jours)	5
hMG (activité FSH et LH)	Ménotropine (urinaire)	Ménopur®	Sol inj IM ou SC 75, 600 UI/mL	Femme : 75 à 150, voire 300 UI/jour Homme : 75 à 150 UI, deux à trois fois/semaine pendant 90 jours	NC
Association FSH et LH	Follitropine α + lutropine α (recombinantes)	Pergoveris®	Pdre p sol inj SC 150/75 UI	Femme : un flacon/jour à adapter selon la réponse	24 h/10 à 12 h
FSH	Urofollitropine (urinaire)	Fostimonkit®	Sol inj SC 75, 150, 225, 300 UI/mL	Femme : 75 à 150 UI/jour, augmentés si nécessaire de 37,5 à 75 UI, à sept jours ou de préférence à 14 jours d'intervalle (pendant une à deux semaines)	30 à 50 h
	Follitropine α (recombinante)	Gonal-f®	Pdre p inj SC en flacon 75 UI/1 mL, 1050 UI/1,75 mL, Sol inj SC en stylo 300 UI/0,50 mL, 450 UI/0,75 mL, 900 UI/1,5 mL	Femme : 75 à 225 UI/jour Homme : 150 UI 3 fois/semaine (4 mois minimum)	24 h
		Bemfol®	Sol inj en stylo 75 UI/0,125 mL, 150 UI/0,25 mL, 225 UI/0,375 mL, 300 UI/0,50 mL, 450 UI/0,75 mL		
	Follitropine β (recombinante)	Puregon®	Sol inj SC ou IM en flacon 50 UI/0,5 mL, 75 UI/0,5 mL, Sol inj SC en cartouche 300 UI/0,36 mL, 600 UI/0,72 mL, 900 UI/1,08 mL (avec stylo injecteur Puregon Pen)		12 à 70 h
LH	Lutropine α (recombinante)	Luveris®	Sol inj SC 75 UI/mL	Femme : 75 UI/jour en association avec de la FSH	10 à 12 h
hCG	Gonadotrophine chorionique (urinaire)	Gonadotrophine chorionique Endo®	Lyoph p sol inj IM 1 500, 5 000 UI/mL	Femme : 3 000 à 10 000 UI 24 à 48 h après la dernière injection de FSH ou d'hMG Homme : 1 500 à 3 000 UI deux fois/semaine (6 à 18 mois)	NC
	Choriogonadotropine α (recombinante)	Ovitrelle®	Sol inj SC en stylo 250 µg (6 500 UI)	Femme : 250 µg 24 à 48 h après la dernière injection de FSH ou d'hMG	30 h
Analogues agonistes GnRH	Triptoréline	Décapeptyl®	Sol inj 0,1 mg (SC) et LP 3 mg (IM)	Femme : 1 inj LP IM unique (28 j) ou 1 inj SC/jour en association aux gonadotrophines	7,6 h
	Nafaréline	Synarel®	Sol pour pulv nasale à 0,2 mg/dose	Femme : 200 µg dans une narine le matin, 200 µg dans la narine controlatérale le soir (jusqu'à 800 µg/jour)	2 à 4 h
	Gonadoréline	Lutrel®	Sol inj 3,2 mg	Femme : 5 à 20 µg IV ou SC par pulse toutes les 90 min	5,6 min
Antagoniste GnRH	Cétrotélix	Cétrotide®	Pdre p sol inj SC 0,25 mg/mL	Femme : 1 inj/jour	30 h
	Ganirélix	Orgalutran®	Sol inj SC 0,25/0,5 mL	Femme : 1 inj/jour	13 h
Progestatif	Progestérone	Utrogestan®	Capsules vaginales 100 et 200 mg	Femme : 400 à 600 mg/jour, en deux à trois prises, à partir du jour de l'injection d'hCG jusqu'à la 12 <sup>e</sup> semaine de grossesse	30 min
	Dihydrostérone	Duphaston®	Cp 10 mg	Femme : 1 à 3 cp/jour	5 à 7 h

FSH : hormone folliculo-stimulante ; GnRH : hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires ; hCG : hormone gonadotrophine chorionique ; hMG : hormone gonadotrophine post-ménopausique ; IM : intramusculaire ; LH : hormone lutéinisante ; SC : sous-cutané.

- activité hCG (gonadotrophine chorionique, Gonadotrophine chorionique Endo®).
  - d'origine recombinante, produites par génie génétique :
    - activité FSH (follitropine α, Gonal-f®, follitropine β ; Puregon®) ;
    - activité LH (lutropine α, Luveris®) ;
    - activité hCG (choriogonadotropine α, Ovitrelle®).
- Les hMG provoquent la maturation folliculaire par l'effet FSH ainsi que la sécrétion d'estrogènes par l'effet LH sur les follicules en développement. L'activité de hCG intervient

une fois la maturité folliculaire atteinte, en simulant le pic pré-ovulatoire de LH (récepteur commun au niveau des cellules de la thèque de l'ovaire) responsable du déclenchement de l'ovulation. Se développe alors le corps jaune qui déclenche la sécrétion de progestérone.

## Les analogues de GnRH

◆ **Les agonistes de la GnRH** (triptoréline, Décapeptyl®; nafaréline, Synarel®; gonadoreline, Lutrel®) agissent en deux temps :

- ils stimulent la sécrétion hypophysaire de LH et FSH, favorisant ainsi le recrutement folliculaire (effet *flare-up*) ;
- puis, ils entraînent une désensibilisation hypophysaire (blocage hypothalamo-hypophysaire), ce qui provoque un hypogonadisme hypogonadotrope (effet *down-regulation*).

◆ **Les antagonistes de la GnRH** (cétorélix, Cétrotide®; ganirélix, Orgalutran®) bloquent de façon compétitive et réversible les récepteurs de la GnRH, inhibant ainsi l'hypophyse.

## Les progestatifs

Les progestatifs (progestérone, Utrogestan®; dihydrostérone, Duphaston®), utilisés au cours des insuffisances ovariennes pour suppléer la phase lutéale du cycle menstruel, permettent de favoriser la nidation après l'étape d'insémination et d'éviter les fausses couches principalement dues à un déficit en progestérone.

Les traitements inducteurs de l'ovulation sont majoritairement utilisés sous forme orale ou injectable

## Pharmacocinétique

Les traitements inducteurs de l'ovulation sont majoritairement utilisés sous forme orale (clomifène) ou injectable (sous-cutanée), notamment les analogues de peptides. Cependant, certains sont administrés par voie nasale ou vaginale. Leur pharmacocinétique est très variable. La biodisponibilité est relativement bonne pour toutes les classes thérapeutiques. Mis à part le clomifène, les molécules ne sont pas métabolisées au niveau hépatique. L'élimination est principalement rénale et biliaire.

## Indications

◆ **Anti-estrogènes** : stérilité par anovulation ou dysovulation (stimulation monofolliculaire), syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

◆ **FSH et LH** : anovulation ou SOPK n'ayant pas répondu au clomifène, anovulation d'origine hypothalamo-hypophysaire, hyperstimulation ovarienne (HSO) de la croissance folliculaire multiple, stimulation du développement folliculaire dans le cas d'un déficit en LH et FSH, hypogonadisme hypogonadotrophique (homme).

◆ **hCG** : déclenchement de l'ovulation dans le cadre de l'AMP, hypogonadisme hypogonadotrophique (homme).

◆ **Agonistes GnRH** : anovulation d'origine hypothalamo-hypophysaire, désensibilisation hypophysaire en vue d'une FIV.

◆ **Antagonistes GnRH** : prévention de l'ovulation prématurée.

## Contre-indications

Les médicaments inducteurs de l'ovulation sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- hémorragies gynécologiques (anti-estrogènes, gonadotrophines) ;
- tumeurs (anti-estrogènes, gonadotrophines) ;
- kystes ovariens (anti-estrogènes, gonadotrophines) ;
- carcinomes (gonadotrophines) ;
- insuffisances hépatiques et rénales (anti-estrogènes, analogues GnRH).

## Grossesse et allaitement

Les médicaments utilisés dans la stimulation ovarienne ayant pour but d'induire une grossesse, ils sont tous contre-indiqués pendant une grossesse et pendant l'allaitement. Il est possible que certaines femmes débutent un traitement de

stimulation lors d'un nouveau cycle sans avoir connaissance d'une grossesse en cours, ce qui sera vérifié par un test de grossesse.

◆ **Les agonistes de GnRH** peuvent entraîner des d'avortements ou des anomalies fœtales. Il est donc nécessaire de vérifier l'absence de grossesse avant l'instauration du traitement.

◆ **Le clomifène**, présentant des effets tératogènes chez l'animal, est contre-indiqué chez la femme enceinte même si nous manquons de données pertinentes sur son utilisation en cours de grossesse.

◆ **Les gonadotrophines, la gonadoreline et les antagonistes de la GnRH** n'ont pas montré d'effets tératogènes chez l'animal ni de malformations ou de fœtotoxicité. Ces effets ne sont donc pas attendus chez la femme, même si des études approfondies sont nécessaires.

## Effets indésirables

Les effets indésirables retrouvés le plus fréquemment comprennent douleurs abdominales, nausées, vomissements (HSO) et/ou, dans de rares cas, kystes ovariens, malformations, etc. (tableau 2). Les formes injectables génèrent souvent des douleurs aux points d'injection.



Tableau 2. Principaux effets indésirables des molécules inductrices de l'ovulation.						
Médicaments	Grossesse multiple	Malformations	Cancer ovarien	Hyperstimulation ovarienne	Kystes ovariens	Allergies Céphalées
Clomifène	√	√	√	√		
Gonadotrophines urinaires	√	√	√	√	√	√
Gonadotrophines recombinantes	√	√	√	√		√
Agonistes GnRH		√		√	√	√
Antagonistes GnRH				√		

GnRH : hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires.

Interactions médicamenteuses

Les médicaments de la stimulation ovarienne doivent être utilisés avec précaution. L'association des anti-estrogènes et des gonadotrophines peut provoquer soit une HSO, soit une suppression des effets recherchés. Il est donc nécessaire d'adapter les posologies.

Modalités de prescription

L'AMP, encadrée par la loi de bioéthique n° 2011-814 du 7 juillet 2011 [1] et réglementée par l'article L. 2141-1 du Code de la santé publique [2], répond à deux objectifs : pallier l'infertilité d'un couple désireux d'avoir un enfant ; éviter la transmission à l'enfant ou un membre du couple d'une maladie grave.

Les différentes techniques d'AMP doivent impérativement être pratiquées par un médecin agréé (gynécologue-obstétricien ou endocrinologue) dans un centre spécialisé.

Un bilan hormonal (FSH, LH, estradiol), des imageries pelviennes et des sérologies classiques (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], hépatites, syphilis, rubéole et toxoplasmose) doivent être pratiqués.

La prescription de la majorité des médicaments est réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie-obstétrique, endocrinologie et métabolisme.

La prise en charge est totale mais limitée aux femmes de moins de 43 ans, à une seule insémination par cycle, à un maximum de six traitements et à quatre FIV pour parvenir à une grossesse. L'insémination est impossible si un membre du couple fait part au médecin de son désengagement ou en cas de décès de l'un des deux.

Dans le premier cas, les embryons seront détruits alors que dans le second, ils pourront être conservés et proposés à un couple demandeur.

Stratégie thérapeutique

Avant tout traitement médicamenteux, un bilan étiologique évaluant les différents facteurs d'infertilité du couple doit

être réalisé. Il comporte au minimum le contrôle de la perméabilité tubaire, les dosages hormonaux de base ainsi qu'un spermogramme. La stratégie thérapeutique doit tenir compte de l'âge et du poids de la femme, ainsi que de la durée de l'infertilité. Il est recommandé de sensibiliser la patiente à l'importance des règles hygiéno-diététiques.

Les traitements médicamenteux ne sont pas instaurés après 45 ans, les taux de grossesses menées à termes étant trop faibles alors que le risque de complications maternofoetales est accru.

Stimulation monofolliculaire

Le clomifène constitue le traitement de première intention, utilisé dans la stimulation simple dans le but de permettre une fécondation naturelle. La posologie habituelle est de 50 à 100 mg/jour sur une durée de cinq jours consécutifs, à partir du deuxième ou troisième jour du cycle. Le traitement peut-être administré pendant six cycles. La majorité des grossesses surviennent au cours des quatre premiers cycles.

Pour les patientes normo-répondeuses (sans risque d'HSO), le recours aux gonadotrophines est nécessaire ; la dose de FSH est commencée à 50-75 UI entre J2 et J7 du cycle, puis augmentée tous les trois à cinq jours s'il n'y a pas de croissance folliculaire. C'est le protocole "step-up conventionnel". La plupart du temps, la FSH est utilisée seule. Elle est associée à la LH dans les cas d'anovulations d'origine centrale ou d'anorexie.

À savoir

La pompe à GnRH (Lutreléf) est utilisée chez les femmes anorexiques chez qui les gonadotrophines n'ont pas déclenché de croissance folliculaire présentant une aménorrhée hypothalamique. Elle permet d'administrer de la GnRH toutes les 90 minutes par pulse afin de mimer sa sécrétion endogène.

## Stimulation polyfolliculaire

La poly-ovulation permet la croissance de plusieurs follicules, ce qui optimise les chances de grossesse, mais n'est indiquée que pour la FIV afin de limiter les grossesses multiples.

♦ **Le protocole agoniste long (avant 37 ans)** est un traitement de première intention qui consiste à utiliser un agoniste de la GnRH (Décapeptyl® le plus souvent) à partir du 20<sup>e</sup> jour du cycle. Ceci permet de diminuer l'effet flare up de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de désensibiliser les ovaires. Les injections sont réalisées quotidiennement pendant 10 à 15 jours, et suivies d'un monitoring.

Si le blocage complet est confirmé, notamment par le dosage d'estradiol < 50 pg/mL, la stimulation par les gonadotrophines (FSH) débute, à raison de 150 et 400 UI par jour.

Quand un ou deux follicules ont atteint la taille de 18 mm de diamètre et que le taux d'estradiol dépasse 200 pg/mL/follicule, l'ovulation peut être déclenchée à l'aide d'Ovitrelle® ou de Gonadotrophine chorionique Endo®, 36 heures avant la ponction ovarienne. La phase lutéale est soutenue par l'administration de 400 mg de progestérone par voie vaginale.

♦ **Le protocole agoniste court (après 37 ans)** se déroule sur 10

à 14 jours. Il consiste en l'injection combinée d'un agoniste de la GnRH (Décapeptyl®) au début du cycle et des gonadotrophines (FSH) à la dose de 150 à 225 UI. La surveillance échographique ainsi que le déclenchement de l'ovulation obéissent aux mêmes règles que dans le protocole agoniste long.

♦ **Le protocole antagoniste** débute par une stimulation avec les gonadotrophines. S'en suit une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire par des injections d'antagonistes de la GnRH (Orgalutran® ou Cétrotide®) à J6 pour prévenir une ovulation précoce. Le déclenchement de l'ovulation est ensuite réalisé comme dans les autres protocoles.

## Conseils associés

Une femme suivant un traitement de la stérilité est souvent anxieuse ; le pharmacien doit l'écouter, la rassurer

### À noter

Le taux de réussite d'une insémination intra-utérine (IIU) est de 8 à 15 % et celui d'une fécondation *in vitro* (FIV) d'environ 25 %.  
Le taux de réussite d'une fécondation naturelle est de 30 %.

et la soutenir dans sa démarche. Il convient aussi de s'assurer que la patiente a bien compris le fonctionnement de son cycle menstruel et la nature des traitements prescrits.

Durant son traitement, la patiente est suivie en institution où plusieurs monitorings sont réalisés afin de contrôler l'évolution de la croissance folliculaire. Selon les résultats des examens, le médecin spécialiste adaptera les posologies des médicaments et décidera du moment opportun pour introduire le traitement de déclenchement de l'ovulation (hCG). Suite à la période de stimulation de l'ovulation, comme lors du traitement par la GnRH, des rapports fréquents sont primordiaux afin de renforcer les chances de grossesse. Le prélèvement d'ovocyte(s) devra être effectué dans les 36 heures suivant à l'injection d'hCG.

Les injections peuvent être réalisées à domicile, soit par la patiente, soit par une infirmière, dans l'abdomen, les cuisses, les fesses ou les bras. Il est nécessaire de changer de site quotidiennement pour éviter l'apparition de lésions cutanées ou de lipodystrophies. Dans le cas où la patiente réalise elle-même ses injections, il est nécessaire de lui expliquer comment les préparer, nettoyer le site d'injection (avec de l'alcool ou un antiseptique) afin de conserver les conditions d'asepsie et procéder à

comment les préparer, nettoyer le site d'injection (avec de l'alcool ou un antiseptique) afin de conserver les conditions d'asepsie et procéder à

l'injection (introduire l'aiguille perpendiculairement à la peau et injecter doucement, retirer l'aiguille et frotter). Après l'injection, les aiguilles, flacons et seringues vides doivent être immédiatement jetés dans un récipient prévu à cet effet. Un document reprenant toutes ces informations pourra lui être remis.

Un arrêt de la consommation de tabac et d'alcool doit être conseillé le plus précocement possible. De plus, une perte de poids est souvent favorable à la réussite de la grossesse, en particulier dans les SOPK. Les suppléments vitaminiques (acide folique...) seront également proposées à la femme. ▀

## Références

- [1] Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. [www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102)
- [2] Article L. 2141-1 du Code de la santé publique. [www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006687417&dateTexte=&categorieLien=cid](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006687417&dateTexte=&categorieLien=cid)

## Pour en savoir plus

- Afssaps. Recommandation. Médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines, 2007.
- Lansac J, Guerif F. AMP : l'assistance médicale à la procréation en pratique. Paris: Masson; 2005.

Déclaration de liens d'intérêts  
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

# Évaluez-vous !

Ce QCM vous permet de vérifier les connaissances acquises à la lecture du numéro d'*Actualités pharmaceutiques*.

## 1. Parmi les affirmations suivantes concernant l'ordonnance commentée, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

- A** ☐ L'obésité est un facteur de risque avant une stimulation ovarienne
- B** ☐ L'injection de Puregon® peut se réaliser à n'importe quel moment de la journée
- C** ☐ Gonadotrophine chorionique Endo® 5 000 UI peut induire une réaction positive aux tests antidopage
- D** ☐ La spécialité Clomid® doit être prise pendant cinq jours, du 13<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour du cycle
- E** ☐ Les ampoules de Puregon® peuvent être congelées

## 2. Parmi les effets indésirables suivants, la(les) quel(s) est (sont) spécifique(s) des anticorps monoclonaux ?

- A** ☐ Atteinte cutanée à type de réaction acnéiforme au niveau des zones séborrhéiques
- B** ☐ Cytolyse hépatique
- C** ☐ Lésions croûteuses au niveau de la tête et du cou
- D** ☐ Fièvre, frissons, céphalées à l'initiation du traitement
- E** ☐ Toxicité hématologique secondaire à une myélotoxicité

## 3. Parmi les affirmations suivantes concernant les molécules inhibitrices de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ Ces molécules sont des dérivés de la rapamcyne, antibiotique de la famille des macrolides
- B** ☐ La stomatite est un effet indésirable peu fréquent avec ces molécules
- C** ☐ Des troubles métaboliques (hyperglycémies et dyslipidémies) sont fréquemment rapportés
- D** ☐ Ces molécules peuvent être utilisées sans risque chez la femme enceinte
- E** ☐ Le mécanisme d'action de ces molécules s'explique par une inhibition de la phosphorylation des protéines en aval de la protéine mTOR

## 4. Parmi les affirmations suivantes concernant la prévention du syndrome main-pied, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ Au grade 2, le traitement anticancéreux est maintenu et seules des crèmes hydratantes peuvent être conseillées
- B** ☐ Toute exposition solaire est formellement contre-indiquée
- C** ☐ La mise en évidence d'éventuelles zones d'hyperkératose est indispensable avant l'instauration d'un traitement à l'origine de cet effet secondaire
- D** ☐ En cas de grade 3, l'interruption du traitement pendant au moins sept jours est à envisager

- E** ☐ L'usage d'antalgiques ne présentera aucun intérêt en cas de douleurs associées à ce syndrome

## 5. Parmi les affirmations suivantes concernant la pharmacologie des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ Les ITK sont des molécules de petite taille qui se fixent sur des cibles extracellulaires
- B** ☐ Les inhibiteurs de *Break-point cluster region-Abelson* (BCR-Abl) miment les effets de l'adénosine triphosphate (ATP) en se fixant à la kinase de ce récepteur
- C** ☐ Les inhibiteurs des récepteurs au *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) empêchent la phosphorylation des tyrosine kinase à l'origine de propriétés anti-angiogéniques
- D** ☐ Les inhibiteurs de *Janus* kinase (JAK) ciblent la voie de signalisation dépendante des récepteurs à l'EGF
- E** ☐ Les tyrosine kinases sont des protéines qui amplifient et contrôlent les nombreux signaux intracellulaires en favorisant des phosphorylations sélectives des résidus tyrosine sur d'autres protéines

## 6. Parmi les affirmations suivantes concernant la prise en charge de la sécheresse oculaire et du risque de conjonctivite, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ L'utilisation de solutions salines (larmes artificielles) est formellement déconseillée
- B** ☐ Il a été rapporté qu'un lavage oculaire suivi de l'instillation d'antiseptiques locaux n'était pas suffisant pour appréhender la conjonctivite supposée non compliquée
- C** ☐ Le port de lentilles de contact n'est pas déconseillé en cas de sécheresse oculaire ou de risque de conjonctivite
- D** ☐ L'hydroxypropyl-guar et les polymères d'acide hyaluronique ne sont pas indiqués en raison d'une faible viscosité et d'une faible rémanence
- E** ☐ Pour lutter contre les sécheresses oculaires importantes, des correcteurs de sécrétion lacrymale (pilocarpine, anétholtrithione) par voie orale peuvent être prescrits

## 7. Parmi les affirmations suivantes concernant les interactions médicamenteuses des ITK, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ Les molécules augmentant l'espace QT sont contre-indiquées avec certains ITK
- B** ☐ Les anticoagulants sont à proscrire avec les inhibiteurs de BCR-Abl
- C** ☐ L'association avec la rifampicine n'est pas déconseillée

## Sébastien FAURE

Professeur des Universités

UFR Santé, département Pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

Adresse e-mail :  
sebastien.faure@univ-angers.fr  
(S. Faure).

- D** ☐ L'imatinib est un inhibiteur de l'O-glycuroconjugaison justifiant de déconseiller son association avec le paracétamol
- E** ☐ L'association avec la fluoxétine est déconseillée

**8. Parmi les affirmations suivantes concernant la prise en charge de l'hypertension artérielle sous thérapies ciblées, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?**

- A** ☐ Cet effet indésirable est relativement fréquent sous traitement par inhibiteurs des récepteurs au VEGF
- B** ☐ La prescription d'un antihypertenseur est à proposer dès le grade 2
- C** ☐ Les diurétiques peuvent être utilisés en première intention
- D** ☐ Le traitement par thérapies ciblées est maintenu, sous surveillance, en cas de non-contrôle de la pression artérielle malgré le traitement antihypertenseur
- E** ☐ Un suivi tensionnel doit être proposé une fois par semaine pendant le premier mois de traitement

**9. Parmi les effets indésirables suivants, la(les)quel(s) est(sont) spécifique(s) des ITK ?**

- A** ☐ Syndrome main-pied
- B** ☐ Diarrhée
- C** ☐ Ictère
- D** ☐ Douleurs musculo-squelettiques
- E** ☐ Œdèmes péri-orbitaires

**10. Parmi les affirmations suivantes concernant la prise en charge des stomatites et des mucites, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?**

- A** ☐ L'utilisation de bains de bouche à base de morphine est réservée aux soins palliatifs
- B** ☐ En prévention, des bains de bouche au bicarbonate de sodium 1 % peuvent être réalisés quotidiennement
- C** ☐ Il convient de favoriser les aliments qui stimulent la production de salive (chewing-gum sans sucre, jus de fruits peu sucrés, fruits frais ou secs...)
- D** ☐ L'utilisation de lidocaïne 2 % en gel sera proposée dès le grade 1 des lésions douloureuses
- E** ☐ L'utilisation d'une brosse à dents extra-souple ainsi que de brossettes interdentaires peut être envisagée

**11. Parmi les aliments suivants, lesquels sont inhibiteurs du cytochrome P<sub>450</sub> 3A4 ?**

- A** ☐ La choucroute
- B** ☐ Les fromages
- C** ☐ Le jus de pamplemousse
- D** ☐ L'huile essentielle de menthe
- E** ☐ Le pain complet

**12. Parmi les affirmations suivantes concernant les interactions aliments-médicaments, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?**

- A** ☐ L'interaction entre aliments riches en vitamine K et médicaments anticoagulants antivitamine K (AVK) est de nature pharmacodynamique
- B** ☐ Les sels de fer Tardyferon® doivent être pris préférentiellement au milieu du petit déjeuner et avec du thé pour une meilleure efficacité

- C** ☐ Les boissons gazeuses provoquent une dégradation précoce du valproate de sodium
- D** ☐ Le millepertuis est un inducteur enzymatique du cytochrome P<sub>450</sub>

**13. Parmi les affirmations suivantes concernant l'influence des aliments sur la tolérance et l'efficacité des médicaments, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?**

- A** ☐ Un repas riche en lipides augmente la biodisponibilité de certains médicaments liposolubles
- B** ☐ Un repas riche en fibres augmente l'absorption des antidépresseurs tricycliques
- C** ☐ Une alimentation riche en vitamine K peut interférer avec les anticoagulants oraux AVK
- D** ☐ Un apport important en tyramine peut être source d'interactions
- E** ☐ Une alimentation enrichie en acide nicotinique (vitamine B<sub>3</sub>) augmente le risque de rhabdomyolyse avec les statines à fortes doses

**14. Parmi les affirmations suivantes concernant les conséquences de la maladie de Gaucher, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?**

- A** ☐ Une sensation de fatigue
- B** ☐ De la fièvre
- C** ☐ Une augmentation de volume du ventre
- D** ☐ Des douleurs osseuses
- E** ☐ Des saignements du nez, des gencives ainsi que des hématomes

**15. Parmi les affirmations suivantes concernant la maladie de Gaucher de type 1, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?**

- A** ☐ Le type 1 concerne 85 % des cas
- B** ☐ Le diagnostic peut être fait à tout âge
- C** ☐ La présentation clinique est très hétérogène
- D** ☐ L'asthénie est fréquente
- E** ☐ Il n'existe aucune forme asymptomatique

**16. De quels agents pathogènes, sources de maladies chez les carnivores domestiques, les puces peuvent-elles être les hôtes ?**

- A** ☐ Des nématodes
- B** ☐ Des cestodes
- C** ☐ Des trématodes
- D** ☐ Des bactéries
- E** ☐ Des moisissures

**17. Quels antiparasitaires agissent en modifiant la transmission cholinergique ?**

- A** ☐ Le méthoprène
- B** ☐ Le propoxur
- C** ☐ L'indoxacarbe
- D** ☐ Le fipronil
- E** ☐ Le spinosad

**18. Parmi les affirmations suivantes concernant la perte d'appétit du patient cancéreux, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?**

- A** ☐ Un indice de masse corporelle normal exclut une dénutrition



- B** ☐ En ville, l'appétit peut être évalué par tous les professionnels de santé grâce à l'EPA®
- C** ☐ L'objectif de la prise en charge est le maintien du poids habituel
- D** ☐ Il faut conseiller de fractionner les repas
- E** ☐ Mieux vaut déconseiller toute activité physique

**19. Parmi les médicaments suivants, quels sont ceux qui sont indiqués dans la stimulation monofolliculaire (sans fécondation *in vitro*) et pour lesquels il faut recommander des rapports sexuels fréquents au moment de l'ovulation ?**

- A** ☐ Clomifène (Clomid®)
- B** ☐ Folitropine  $\alpha$  (Gonal-<sup>®</sup>)
- C** ☐ Gonadoreline (Lutrelle®)
- D** ☐ Cétorélix (Cétrotide®)
- E** ☐ Progestérone (Utrogestan®)

**20. Parmi les classes de médicaments suivantes, lesquelles peuvent être responsables du développement de kystes ovariens ?**

- A** ☐ Clomifène (Clomid®)
- B** ☐ Gonadotrophines urinaires
- C** ☐ Gonadotrophines recombinantes
- D** ☐ Agonistes GnRH
- E** ☐ Antagonistes GnRH

### Réponses au QCM du n° 550

**1B, C.** Le sucralfate est un grand adsorbant des sels biliaires. Il stimule la production de prostaglandines endogènes, de mucus et de bicarbonates au niveau de la muqueuse gastro-duodénale.

**2A.** La lombalgie est une douleur fréquente au cours de la grossesse.

**3A, C.** Le paracétamol, principe actif sans risque et bien évalué, est l'antalgique de choix en première intention. En revanche, l'utilisation ponctuelle ou chronique de tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'aspirine  $\geq$  à 500 mg/j et les inhibiteurs de COX-2, est formellement contre-indiquée à partir du début du sixième mois de grossesse, quelle que soit leur voie d'administration.

**4A, C, E.** Il est conseillé de dîner à un horaire pas trop proche de celui du coucher, de manger suffisamment au cours du dîner afin de pallier une sensation de faim nocturne et de favoriser la consommation, raisonnable, d'aliments riches en tryptophane (précurseur de la sérotonine à action sédatrice) tels que les volailles, les viandes, le poisson, les figes et les bananes.

**5A, B, C, E.** Il convient d'éviter les laxatifs contenant des associations de plusieurs principes actifs. Les laxatifs de lest et les laxatifs osmotiques sont préférés étant donné leur absence de passage systémique et leur assez large utilisation. La patiente peut avoir recours, ponctuellement, à des laxatifs de contact

à condition qu'une pathologie proctologique ait été exclue. Les laxatifs stimulants sont fortement déconseillés au long cours.

**6B.** L'acupuncture constitue une alternative efficace selon les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) parues en 2005. La stimulation du point d'acupuncture P6 (point situé à la face interne de l'avant-bras, trois doigts au-dessus du poignet) permet de réduire les nausées et vomissements.

**7B, C.** Une toux avec fièvre, douleurs thoraciques et absence d'amélioration après trois jours de traitement bien suivi, et non sept, nécessite une consultation médicale. Toute exposition à des substances irritantes doit être évitée. En cas de toux invalidante, le dextrométhorphan et la codéine, de façon ponctuelle, sont à préférer à l'oxéméazine et à l'hélicidine car ils sont mieux connus chez la femme enceinte. L'hélicidine orale est à utiliser avec prudence en cas de grossesse faute d'évaluation et de données cliniques exploitables.

**8B.** La grossesse contribue souvent au développement ou à l'accentuation d'une insuffisance veineuse superficielle dont les manifestations (troubles fonctionnels, varices, varicosités) sont généralement sans gravité.

**9B, C, D, E.** Une femme enceinte sur deux est concernée par une insuffisance veineuse superficielle. Le risque d'insuffisance veineuse touche 10 à 20 % des femmes lors de la première grossesse. En association aux règles

hygiéno-diététiques, la compression veineuse permet de soulager les troubles circulatoires. En plus des modifications hormonales liées à la grossesse, un facteur mécanique et la sédentarité participent aux modifications de l'hémodynamique veineuse favorisant la stase veineuse.

**10A.** Afin de prévenir une thrombose veineuse profonde, la HAS recommande le port de bas de compression lors de toute la grossesse et dans les semaines suivant un accouchement : six semaines après un accouchement par voie basse et six mois en cas de césarienne, que la femme ait une maladie veineuse chronique préexistante ou pas.

**11 B, C, E.** En cas de crise hémorroïdaire, *Aesculus composé* peut être conseillé, à raison de cinq granules trois fois par jour. Quel que soit le terme de la grossesse, un traitement topique (suppositoires et/ou crèmes ou pommades rectales) peut être recommandé, en privilégiant une spécialité contenant un anesthésique local sans corticoïde. Les veinotoniques peuvent être conseillés et prescrits si besoin en association au traitement local, pour atténuer les symptômes.

**12A, D, E.** À l'issue de la toilette, l'application d'une pâte à l'eau à base de zinc protégeant contre l'humidité et les matières peut être envisagée. L'usage de solutions antiseptiques iodées est déconseillé afin d'éviter les accidents d'absorption transdermique.

**13A, B, D.** Le brossage des cheveux, à l'aide d'une brosse douce, limite l'hyper séborrhée caractéristique de la

dermite séborrhéique. Cette dernière se développe d'abord au niveau du cuir chevelu mais peut également se manifester au niveau du visage, du tronc et des plis des membres.

**14C, E.** Les benzodiazépines, à longue durée d'action notamment, les apparentés aux benzodiazépines, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, ainsi que les inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline et de la dopamine peuvent traiter le somnambulisme, mais leur efficacité reste largement anecdotique.

**15A, B, C, D.** Une enquête de satisfaction est un outil qui permet de mieux appréhender les exigences et les attentes des patients. Simple à mettre en œuvre, elle met en lumière les points forts et les points faibles du fonctionnement de l'officine.

**16A, C, D.** Le questionnaire est organisé en plusieurs chapitres. Le premier recueille les informations relatives au patient (âge, sexe, profession). Le deuxième concerne le(s) motif(s) de fréquentation de l'officine (traitement chronique, médication familiale...). Le troisième aborde la ou les thématique(s) que l'équipe souhaite analyser (aménagement de l'officine, qualité d'accueil, qualité des conseils, qualité de la dispensation...).

**17A, B, C, E.** L'érythromycine par voie intraveineuse, l'énalapril, les AINS et les diurétiques de l'anse peuvent altérer l'audition.

**18A, B, C, D, E.** L'ordonnance de compléments nutritionnels oraux est conforme lorsqu'elle comporte l'âge et le poids du patient, la dénomination ou le type de complément, la posologie et la durée du traitement.

**19E.** Un avis médical est nécessaire chez les nourrissons (chez qui le reflux gastro-œsophagien peut entraîner des problèmes de nutrition), chez l'adulte de plus de 50 ans (le risque de complications comme l'œsophagite sévère ou l'apparition de lésions néoplasiques augmentant significativement), en cas de signes extra-digestifs (laryngite, toux chronique, asthme) ou de gravité (hémorragie).

**20A, B, C, E.** Les alginates sont des pansements gastro-intestinaux. Le sucralfate est un protecteur gastrique possédant également un effet anti-acide.